UNIVERSITÉ DE LAUSANNE - FACULTÉ DES SCIENCES

# DE L'HYDROLYSE ACIDE DES DÉRIVÉS GAMMA DE L'ACIDE VALÉRIQUE

THÈSE DE DOCTORAT

présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Lausanne

par

Laurent DUC

chimiste

1966

Imprimé à Zyma SA, Nyon

1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546820_0004

UNIVERSITÉ DE LAUSANNE - FACULTÉ DES SCIENCES

# DE L'HYDROLYSE ACIDE DES DÉRIVÉS GAMMA DE L'ACIDE VALÉRIQUE

THÈSE DE DOCTORAT

présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Lausanne

par

Laurent DUC

chimiste

Imprimé à Zyma SA, Nyon

1978

*Imprimatur*

*Université de Lausanne*
*Faculté des Sciences*

*Vu le rapport présenté par le jury d'examen, composé de*

*M M* essieurs les professeurs Hans DAHN directeur de thèse, Horst Prinzbach rapporteur et Dominique Rivier doyen de la Faculté des Sciences

*le Conseil de Faculté autorise l'impression de la thèse de*

Monsieur Laurent D U C, chimiste diplômé

*intitulée* "De l'hydrolyse acide des dérivés γ de l'acide valérique"

*Lausanne, le* 5 octobre 1966

*Le doyen de la Faculté des Sciences:*

Dominique Rivier

Dominique Rivier

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A la mémoire de mon père,

à ma mère

Ce travail a été effectué sous la direction de Monsieur le professeur H. Dahn et de Monsieur le docteur H. Moll, de mai 1963 à juillet 1966, dans les laboratoires de chimie organique de l'université de Lausanne .

J'exprime à Monsieur le professeur H. Dahn toute ma gratitude pour l'intérêt qu'il a manifesté lors de ces recherches et ma profonde reconnaissance à Monsieur le docteur H. Moll pour son aide généreuse et ses précieux conseils.

Tables des matières

Partie théorique


| | | Page |
|---|---|---|
| 1. | Introduction | |
| 1.1. | Participation d'un groupe voisin et assistance anchimère | 1 |
| 1.2. | Participation et effet anchimère des groupes carbonamides et carboxyliques | 9 |
| 2. | Recherches personnelles . | |
| 2.1. | Généralités | 15 |
| 2.2. | Préparation des substrats et incorporation du traceur $^{18}O$ | 19 |
| 2.2.1. | Synthèses à partir de la γ-valérolactone | 19 |
| 2.2.2. | Synthèses à partir de l'allylacétone | 24 |
| 2.2.3. | Synthèses à partir de l'acide allylacétique | 26 |
| 2.2.4. | Synthèse du 2-(N-phénylcarbamoyloxy)-pentane | 28 |
| 3. | Hydrolyse des substrats, résultats et discussion | 29 |
| 4. | Essais de préparation avec résultats négatifs | 55 |


Partie expérimentale


| | | |
|---|---|---|
| 1. | Synthèses à partir de la γ-valérolactone | 61 |
| 2. | Synthèses à partir de l'allylacétone | 74 |
| 3. | Synthèses à partir de l'acide allylacétique | 92 |

Page

4. Hydrolyse acide des substrats 103

5. Synthèse du 2-(N-phénylcarbamoyloxy)-pentane 112

6. Comparaison des vitesses d'hydrolyse 115

7. Contrôle de l'échange de l'oxygène cyclique de la γ-valérolactone avec l'$^{18}O$ 120

8. Préparations supplémentaires 120

Bibliographie 130

Résumé 135

# PARTIE THEORIQUE

## 1. Introduction

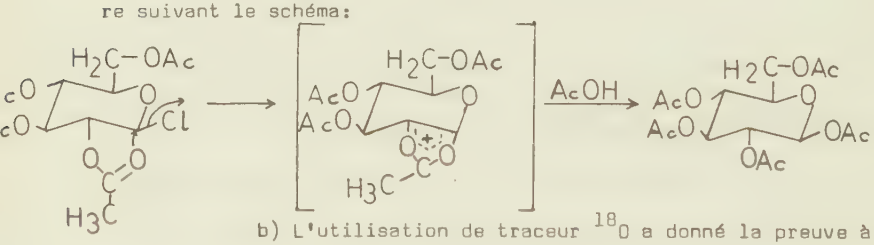
Un groupe fonctionnel peut influencer la réactivité d'un autre groupe présent dans la même molécule. Les connaissances les plus étendues dans ce domaine sont celles qui se rapportent aux effets électroniques et stériques. Certains substituants cependant influencent la réaction d'une toute autre manière: ils stabilisent un état intermédiaire par formation d'une nouvelle structure en se liant partiellement ou totalement au centre de réactivité. On parle alors de "participation d'un groupe voisin" (neighbouring group participation). Mais si cette nouvelle structure représente l'état de transition de l'étape déterminant la vitesse de la réaction, on observe un accroissement de cette dernière. Cette action accélérante du groupe voisin est appelée "effet anchimère" ou "assistance anchimère". Il s'agit d'un cas particulier de la participation d'un groupe voisin. Streitwieser [ 1 ] et Capon [ 2 ] ont résumé l'ensemble des connaissances acquises sur ce sujet.

### 1.1. Participation d'un groupe voisin et assistance anchimère

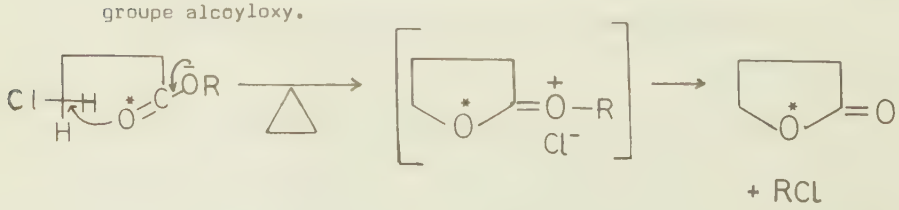
La participation d'un groupe voisin peut se manifester de diverses manières:

a) Elle a été prouvée par la structure géométrique du produit de réaction, comme le montrent les exemples suivants: Levène et Mori [ 3 ] ont hydrolysé l'acide 4-chlorovalérique optiquement actif

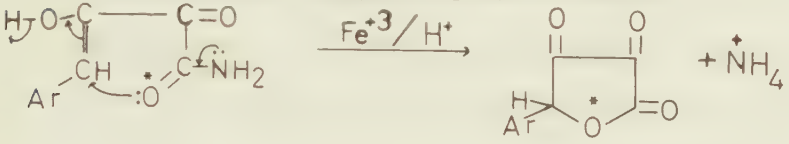
et isolé, après acidification, une γ-valérolactone également optiquement active. Puisque la lactone n'est pas racémique Streitwieser [1] suggère une substitution interne du chlore par le groupement carboxylate. Ingold et al. [4] expliquent de la même manière la solvolyse de l'acide 1-bromopropionique qui se fait avec rétention de la configuration. Le 2-chlorotétraacétate du glucose fournit par acétolyse le pentaacétate du glucose avec rétention de la configuration également. Lemieux et Brice [5] ont pu déceler ainsi la participation du groupe acétoxy en position 1 par rapport au chlore suivant le schéma:




b) L'utilisation de traceur $^{18}O$ a donné la preuve à Denney et Giacin [6] que la dégradation thermique du 4-chlorobutyrate de cétyle fournissait de la γ-butyrolactone par participation de l'oxygène du groupe carbonyle et non par assistance de l'oxygène du groupe alcoyloxy.



Les amides β-arylidène-β- hydroxypyruviques s'oxydent rapidement en milieu acide en présence de $Fe^{+3}$ en γ-aryl-α,β-dicétobutyrolactones; par l'intermédiaire d'$^{18}O$ Dahn et Moll [7][8] ont prouvé la participation de l'oxygène du groupe carbonamide.



c) Si la participation d'un groupe voisin se manifeste par une assistance anchimère (accélération de l'étape déterminante) une étude cinétique permet sa mise en évidence. Il faut évidemment connaître la vitesse de la réaction en absence du groupe voisin participant et en même temps tenir compte des effets polaires et stériques des substituants. Dans la série aliphatique il est difficile de séparer les effets polaires et anchimères, surtout lorsque le groupe voisin est adjacent au centre réactionnel [2]. Streitwieser [1] propose dans ce cas d'utiliser l'équation de Taft [9][10][11] ($\log. K/K_0 = \rho^* \times \sigma^*$), relation mathématique qui permet d'estimer l'accroissement de la vitesse dû à la polarité des groupes entrant en réaction. Cependant, lorsque le centre réactonnel et le groupe participant sont séparés par une chaîne de plusieurs atomes de carbone, les effets polaires peuvent être négligés [2]. Zürn [12] a prouvé de cette façon une participation du groupe hydroxyle en position 4 par le fait que la 4-hydroxybutyramide s'hydrolyse 24 fois plus rapidement que la butyramide.

Dans les composés alicycliques la géométrie moléculaire empêche souvent la participation de l'isomère cis; c'est pourquoi on compare la vitesse de réaction des conformères cis et trans. L'éthanolyse du p-toluènesulfonate de trans-2-(N-benzoylamino)-cyclohexyle qui s'effectue $10^3$ fois plus rapidement que celle de l'isomère cis est attribuée à une assistance anchimère de l'oxygène du groupe carbonamide [13][14] .

Pour les composés aromatiques dont la participation d'un substituant en position ortho peut avoir lieu, on compare les vitesses de réaction des isomères ortho et para; ainsi, la formolyse du p-bromobenzènesulfonate de 3-(o-méthoxyphényl)-1-propyle est environ vingt fois supérieure à celle de l'isomère para [15] .

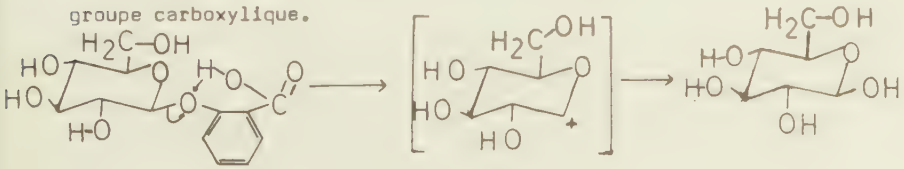
Brown et al. [16][17] ont montré que l'accélération stérique peut entrer en jeu si la compression moléculaire, provoquée par des groupements volumineux, est relâchée à l'état de transition. Il est souvent impossible de distinguer par la cinétique entre une accélération stérique et une assistance anchimère. Brown [18] par exemple attribue la solvolyse rapide du chlorure ou du p-toluènesulfonate de 2,2,2,-triphényléthyle entièrement aux effets stériques; Ingold [19] de son côté n'accepte qu'une accélération anchimère.

L'estimation rigoureuse de la participation d'un groupe voisin par des mesures cinétiques uniquement est donc difficile.

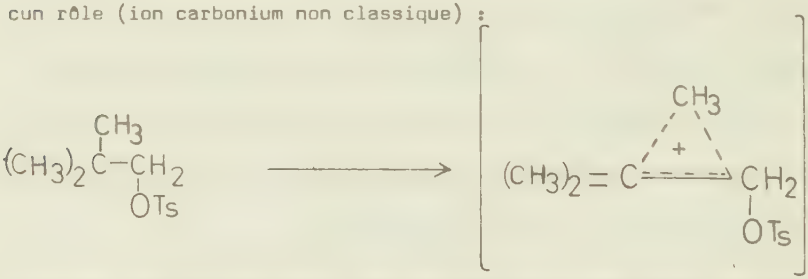
Les accélérations dues aux effets polaires et stériques sont généralement plus faibles que celles qui sont provoquées par les assistances anchimères; c'est pourquoi Capon [2] propose de parler d'effet anchimère lorsque la vitesse de la réaction est au moins cinq fois - et de préférence cinquante fois - supérieure à celle du substrat de comparaison. Cette définition revêt un caractère arbitraire.

Le centre réactionnel peut être un atome de carbone saturé (exemples cités ci-devant) ou un atome de carbone insaturé. Bruice et Tanner [20] ont démontré que le groupe hydroxyle en position ortho participait à la réaction lors de l'hydrolyse d'amides salyciliques. D'autres exemples de participation sur un atome de carbone insaturé sont connus [12][70].

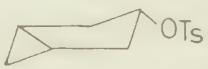
La plupart des participations décrites sont des attaques nucléophiles sur le centre réactionnel, mais il existe quelques exemples d'assistances électrophiles. Capon [21] a comparé la vitesse d'hydrolyse de l'o-carboxyphényl-$\beta$- D-glucopyranoside avec celle de l'isomère para. Il a décelé un fort effet anchimère ($10^4$) et il présente la réaction comme une attaque électrophile du proton du groupe carboxylique.



Les atomes exerçant des participations sont nombreux. L'atome de carbone de groupes alcoyles ou de petits cycles joue parfois le rôle de"participant". La formolyse du tosylate de néopentyle est plus rapide que celle du tosylate d'éthyle; comme la réaction se passe avec la transposition d'un groupe méthyle, Winstein et Marshall [22] attribuent à la migration l'accroissement de la vitesse. Mais Steitwieser [1] formule l'hypothèse que l'état de transition peut avoir une structure liée et que le cation néopentylium ne joue aucun rôle (ion carbonium non classique) :

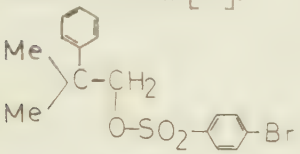


Le groupe méthyle exercerait donc une véritable assistance anchimère. L'acétolyse du tosylate de cis-bicyclo-[3,1,0]-hex-3-yle (A) qui fournit l'acétate cis avec rétention de la configuration est présentée comme une participation du cyclopropyle [23].

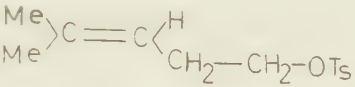


(A)

Des groupements non saturés participent également à des réactions. Winstein et al. [24] ont prouvé la participation de la double liaison benzénique lors de l'acétolyse du p-bromobenzènesulfonate de 2-méthyl-2-phényl-1-propyle (B). L'acétolyse du tosylate de 4-méthylpent-3-ène-1-yle (C) s'effectue avec l'assistance de la double liaison [25].



(B)



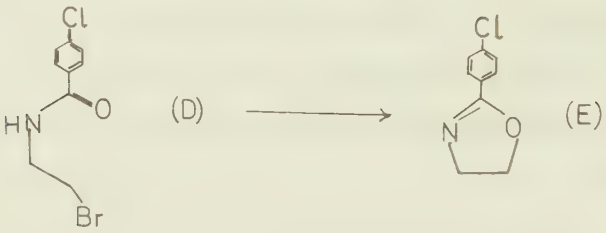
(C)

La préparation du 1,1-cyclopropane dicarboxylate d'éthyle est un exemple de participation d'un carbanion [26].

Bentrude et Martin [27] ont mis en évidence une assistance anchimère lors d'une réaction radicalaire. L'introduction d'un substituant o-phénylthio ou o-méthylthio dans le perbenzoate de t-butyle augmente la vitesse de décomposition radicalaire de $10^3$ à $10^4$ fois.

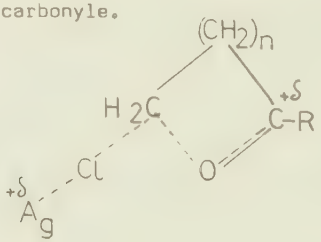
L'azote de groupes aminos et carbonamides ainsi que l'amide-O participent à des cyclisations. Grob et Jenny [28], Brown et van Gulick [29] ont étudié la cinétique de cyclisation d'amines ω-halogénées. La N-(2-bromoéthyl)-p-chlorobenzamide (D) réagit avec

du méthylate de sodium pour donner la 2-(p-chlorophényl)-1,3-oxazoline (E) [30] .



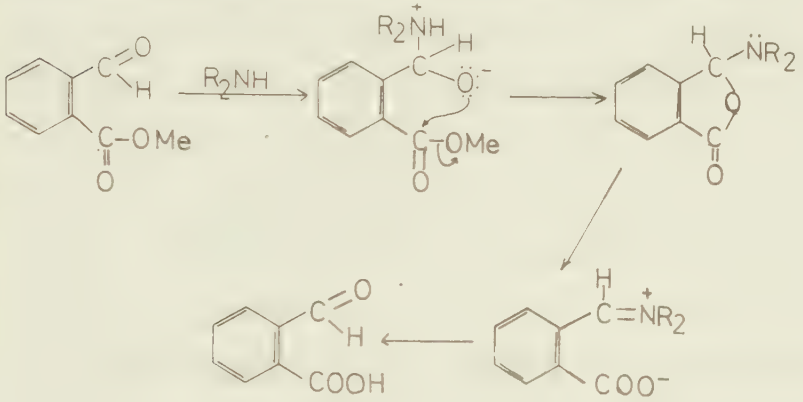

Des exemples d'assistance d'halogènes et de soufre sont également connus [1][2] .

La participation de l'atome d'oxygène des groupes: hydroxyle [12][20], éther [15], carboxylate [4], carboxylique [21] et ester [5][6] a déjà été mentionnée. L'assistance de l'oxygène du groupe oximino a été prouvée par Scott et al. [31] . A partir d'o-halogénobenzophénone oxime ils ont préparé le 3-phényl-1,2-isoxazole. La participation du carbonyle-O est connue. Pasto et Serve [32] ont prouvé par une étude cinétique que la solvolyse de plusieurs chlorocétones, dans de l'EtOH à 80% en présence d'$Ag^+$, a lieu par assistance du groupe carbonyle.




R= isopropyle (n= 2,3,4); Ph.(n= 0 à 4); p-substitué-Ph. (n= 4)

Des mesures cinétiques ont également donné la preuve à Bender et Silver [33] que l'o-formylbenzoate de méthyle s'hydrolyse en présence de morpholine par participation de l'oxygène de l'aldéhyde:



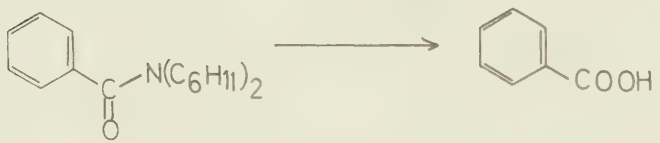
1. 2. Participation et effet anchimère des groupes carbonamides et carboxyliques

L'assistance de l'oxygène des groupes carbonamides et carboxyliques est la plus importante; un grand nombre de publications ont paru ces dernières années à ce sujet.

Cohen et Lipowitz [34][35] ont comparé les vitesses d'hydrolyse acide de l'o-benzamido-N,N-dicyclohexylbenzamide (F) et de la N,N-dicyclohexylbenzamide (G) en présence d'acide sulfurique et

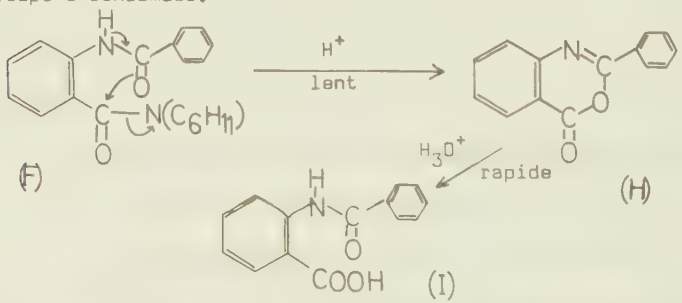
d'acide acétique et constaté que l'amide F s'hydrolyse $10^4$ fois plus rapidement que l'amide G.

(F)



(G)

Les auteurs présentent le mécanisme comme une assistance anchimère du groupe o-benzamido.

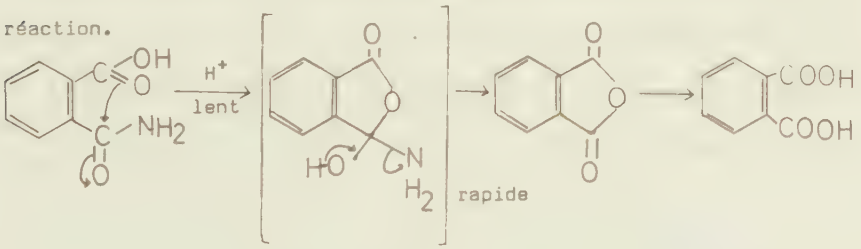



La 2-phényl-3,1-benzoxazine-4-one (H) n'a pas été isolée lors de cette réaction; elle a été préparée par une autre voie synthétique et hydrolysée dans les mêmes conditions. L'hydrolyse a fourni rapidement l'acide N-benzoylanthranilique (I).

Le dérivé anthranilique F présente un fort encombrement stérique;

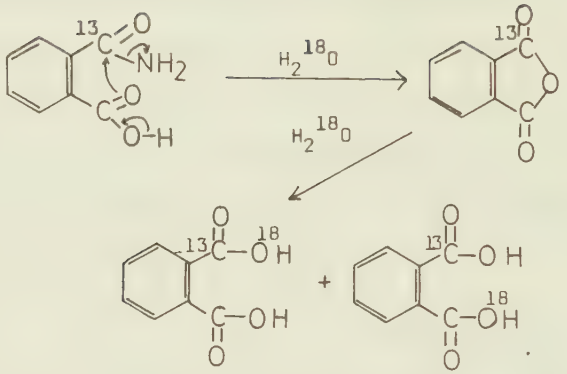
l'accélération de l'hydrolyse peut par conséquent se présenter sous un double aspect: une augmentation de la vitesse due à un effet anchimère et à un effet stérique (cf. page 4). La cinétique seule ne permet pas de faire une distinction entre ces deux effets. Capon [2] est du même avis: "... au moins une partie de cet accroissement de la vitesse doit être dû à une accélération stérique." Une étude en utilisant du traceur s'impose donc.

Shafer et Morawetz [36] ainsi que Bender et al. [37] ont étudié la participation de groupes voisins lors de la solvolyse de dérivés phtalamiques. L'acide phtalamique, par exemple, s'hydrolyse dans un milieu faiblement acide $10^5$ fois plus rapidement que la benzamide. Bender et al. [37] ont essayé, à l'aide de $^{13}C$ et d'$^{18}O$, de prouver la formation d'anhydride phtalique comme produit intermédiaire, composé qui ne peut pas être isolé au cours de la réaction.

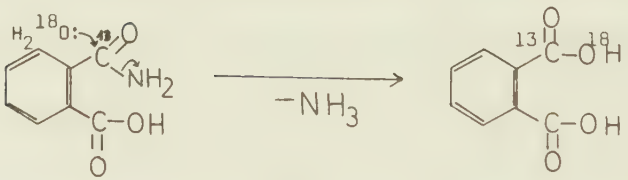



L'acide phtalamique de départ, marqué par du $^{13}C$ sur le groupe carbonamide, a été hydrolysé dans de l'$H_2{}^{18}O$. Comme le $C^{18}O_2$ obtenu par dégradation de l'acide phtalique provenait des groupes enrichis et non enrichis par du $^{13}C$, ils ont pensé que la réaction était la sui-

vante:



et non pas:

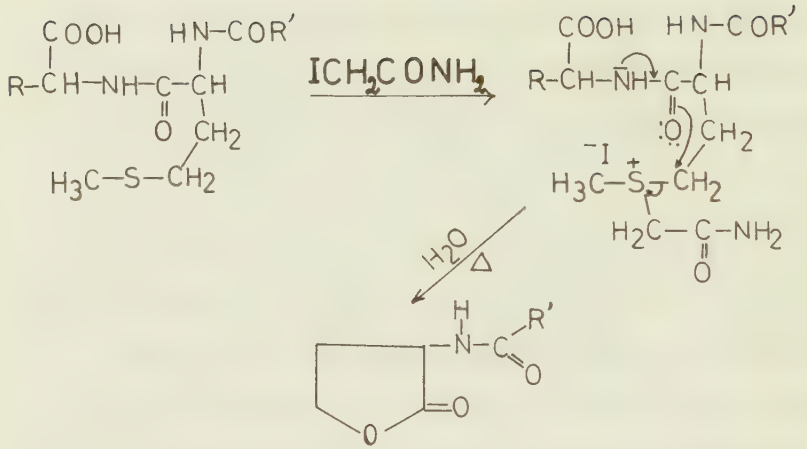


Si ce second mécanisme était valable l'$^{18}O$ ne se trouverait que dans le $^{13}C^{18}O_2$ et non pas également dans le $^{12}C^{18}O_2$. Cependant dans leurs conditions expérimentales (deux heures de reflux et pH = 2) l'acide phtalique échange ses quatre atomes d'oxygène avec l'eau enrichie, comme le montrent Samuel et Silver [38] . Pour que leur hypothèse soit acceptable il aurait fallu comparer la vitesse d'hydrolyse de l'anhydride phtalique et la vitesse d'échange de l'acide phtalique avec l'$^{18}O$.

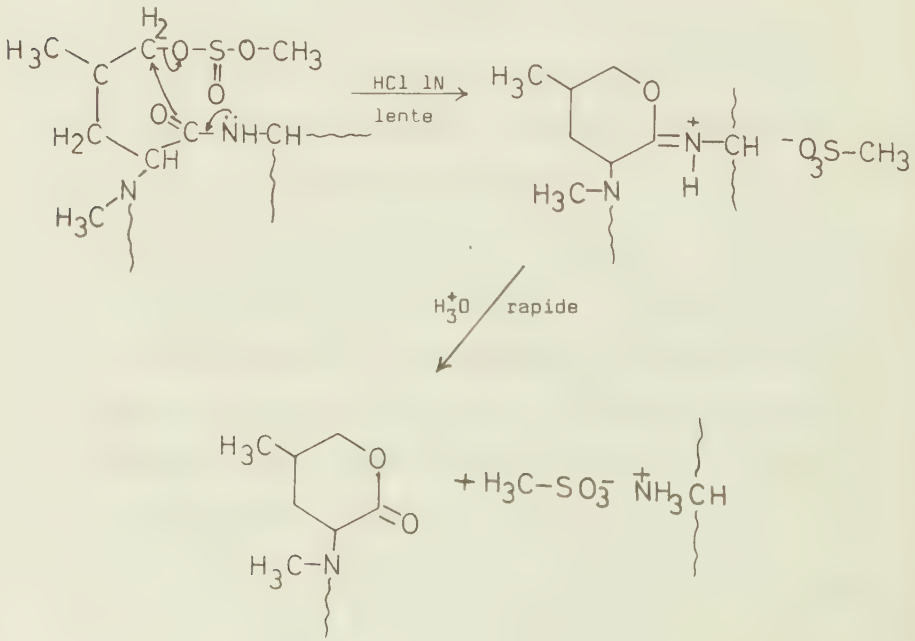
D'autres dérivés de l'acide phtalique ont été utilisés

pour prouver la participation du groupe carboxylique ionisé ou non. Le phtalate de monoéthyle s'hydrolyse avec assistance du groupe carboxylique protoné [39] , de même que le 3,6-diméthylphtalate de monométhyle [40] . Thanassi et Bruice [41] ont étudié plusieurs esters de l'acide phtalique et démontré la participation du groupe carboxylique ou du carboxylate en milieu acide tamponné. Morawetz et al.[42] [43] ont mis en évidence l'assistance anchimère du groupe carboxylique lors de l'hydrolyse à différentes acidités de l'acide succinylsalicylique et de l'acide N-(o-carboxybenzoyl)-anthranilique. Les assistances prouvées par tous ces exemples sont certainement favorisées par la rigidité du système benzénique; la rotation libre des groupes participants étant restreinte les molécules sont par conséquent prédisposées à de telles participations.

Dans la chimie des peptides l'assistance de groupes carbonamides, lors de processus solvolytiques, revêt un intérêt de plus en plus important. Witkop et al. [44] attribuent la scission rapide et spécifique des peptides méthioniques à l'oxygène peptidique en position 4. Par alcoylation d'un peptide méthionique et par hydrolyse du sel de sulfonium formé ils ont isolé la γ-lactone correspondante. Cette réaction est utilisée pour enlever un groupe amino-acide terminal.



Iwasaki et Witkop [45] proposent également une assistance pour le clivage de l'antibiotique rufomycine en milieu faiblement acide:



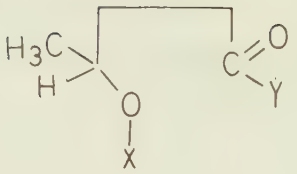
Une preuve chimique n'a jamais démontré le mécanisme de ces dégradations. Pourtant une étude en utilisant de l'$^{18}O$ comme traceur permettrait de suivre l'évolution de la réaction.

Dans la plupart des exemples cités, lorsque la rigidité du système (aromatique, alicyclique, etc.) dispose dans l'espace les groupes voisins d'une façon favorable à la participation (position ortho, position trans, etc.), on observe une forte assistance anchimère [13][14][21][34][35][36]. Si la molécule possède tous les degrés de liberté possibles, l'accélération n'est pas très élevée, [2][4][12][46] et la séparation des différents effets (polaires, stériques et anchimères) n'est que rarement prouvée avec certitude. Dans la série aliphatique la participation du groupe carboxylique non dissocié n'a jamais été démontrée. Aucune réaction en milieu acide n'a été effectuée. Seuls des exemples en milieu alcalin sont connus et prouvent l'assistance du carboxylate [3][4][40][81][82].

## 2. Recherches personnelles

### 2. 1. Généralités

En nous basant sur ces diverses considérations nous nous sommes proposés de faire une étude générale avec comme substrats des molécules possédant tous les degrés de liberté possibles. Ces molécules sont représentées par la formule générale I; il s'agit de dérivés de l'acide valérique substitué en position 4.

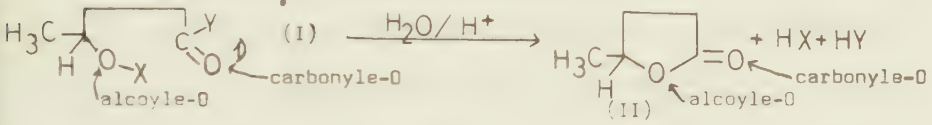


I

| | -X | -Y | |
|---|---|---|---|
| Ia: | -H | $-NH_2$ | 4-hydroxyvaléramide |
| Ib: | -H | -NH-Ph | 4-hydroxyvaléranilide |
| Ic: | -H | -NH-NHPh | 4-hdroxyvalérophénylhydrazide |
| Id: | -CONHPh | $-NH_2$ | 4-(N-phénylcarbamoyloxy)-valéramide |
| Ie: | -CONHPh | -NH-Ph | 4-(N-phénylcarbamoyloxy)-valéranilide |
| If: | -CONH-(1-napht) | $-NH_2$ | 4-[N-(1-naphtyl)-carbamoyloxy]-valéramide |
| Ig: | -CONHPh | -OH | acide 4-(N-phénylcarbamoyloxy)-valérique |
| Ih: | -COPh | -OH | acide 4-benzoyloxyvalérique |
| Ii: | -COPh | $-NH_2$ | 4-benzoyloxyvaléramide |

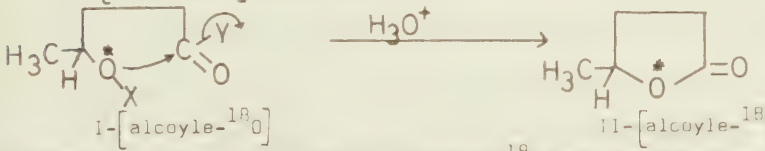
| | -OX | -Y | |
|---|---|---|---|
| Ij: | -Br | -OH | acide 4-bromovalérique |
| Ik: | -Br | -OMe | 4-bromovalérate de méthyle |
| Il: | -Br | -NH-Ph | 4-bromovaléranilide |

Comme nous l'avons indiqué, dans de tels systèmes les effets polaires et stériques peuvent être négligés [2]. Par hydrolyse en milieu acide toutes ces substances se transforment en γ-valérolactone (II). Une incorporation spécifique d'$^{18}O$ dans la fonction carbonyle, [carbonyle-$^{18}O$] ou sur l'oxygène lié au carbone en position 4, [alcoyle-$^{18}O$], permet de déceler une participation d'un des deux groupes fonctionnels pendant l'hydrolyse en étudiant la répartition du traceur dans la γ-valérolactone (II) formée.




Si l'oxygène en position 4 de I contient de l'$^{18}O$ et si cet oxygène participe à l'hydrolyse de la fonction carbonyle nous obtiendrons une lactone (II) contenant du traceur sur son oxygène cyclique:

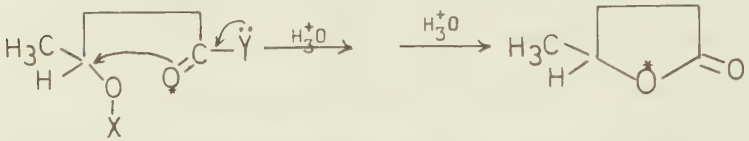
II-[alcoyle-$^{18}O$] (équation 1).




(éq.1)

I) Pour indiquer la position du traceur $^{18}O$ dans les substrats I et dans la γ-valérolactone (II) nous faisons suivre le nom ou le chiffre romain correspondant par -[alcoyle-$^{18}O$] ou par -[carbonyle-$^{18}O$]. II-[carbonyle-$^{18}O$] ou γ-valérolactone-[carbonyle-$^{18}O$] signifie donc que cette lactone renferme du traceur sur son oxygène exocyclique.

La participation de la fonction carbonyle, d'autre part, lors de la solvolyse de la liaison $C_4$-O, nous fournit la même lactone II-[alcoyle-$^{18}$O] si le carbonyle-O de I renferme le traceur (équation 2)



(éq. 2)

I-[carbonyle-$^{18}$O] II-[alcoyle-$^{18}$O]

Des résultats en faveur d'une participation d'un groupe voisin ne prouvent évidemment pas une assistance anchimère. Pour déceler cet effet des études cinétiques sont indispensables [1][2].

La localisation de l'$^{18}$O dans la lactone II-[alcoyle-$^{18}$O] ou II-[carbonyle-$^{18}$O] est facile. de Wangen et Moll [47] ont montré que cette lactone traitée à reflux durant 18 à 24 heures en solution acide 1N environ, échange totalement son carbonyle-O, tandisque l'alcoyle-O n'est pas touché. De notre côté, nous avons constaté que, dans les mêmes conditions expérimentales, mais à une acidité 5,5N, la lactone II ne perd que 10% de son traceur cyclique. (cf. partie expérimentale). Grâce à cet échange sélectif du carbonyle-O de la lactone II nous avons une méthode simple pour distinguer entre les deux atomes d'oxygène de la γ-valérolactone. Pour déterminer la teneur en traceur ($^{18}$O), nous avons utilisé la méthode décrite par Dahn, Moll et Menassé [48] à laquelle Wyss et Dahn [49] ont apporté quelques modifications.

## 2. 2. Préparation des substrats et incorporation du traceur $^{18}O$

### 2. 2. 1. Synthèses à partir de la γ-valérolactone (II)

Pour la préparation des substances Ia à If exemptes de traceur nous avons utilisé la γ-valérolactone (II) du commerce. Plusieurs méthodes décrites dans la littérature ont été modifiées en vue d'éviter tout échange possible lors de la synthèse des substrats contenant l'$^{18}O$.

La 4-hydroxyvaléramide (Ia) est obtenue à partir de II suivant la méthode de Rasch [50] en utilisant une solution de $NH_3$ dans MeOH anhydre au lieu d'une solution aqueuse de $NH_3$ concentrée. Ia traitée par l'isocyanate de phényle et l'isocyanate de 1-naphtyle à chaud, sans solvant, fournit la 4-(N-phénylcarbamoyloxy)-valéramide (Id), respectivement la 4-[N-(1-naphtyl)-carbamoyloxy]-valéramide (If). Les dérivés Id et If n'ont pas encore été décrits. Leur structure a été prouvée par le spectre IR et par dégradation hydrolytique en γ-valérolactone, $CO_2$, $NH_3$ et aniline ou 1-naphtylamine.

II traitée par la phénylhydrazine se transforme en 4-hydroxyvalérophénylhydrazide (Ic) comme l'a décrit Wislicenus [51], mais ne réagit pas avec l'aniline qui est un nucléophile plus faible.

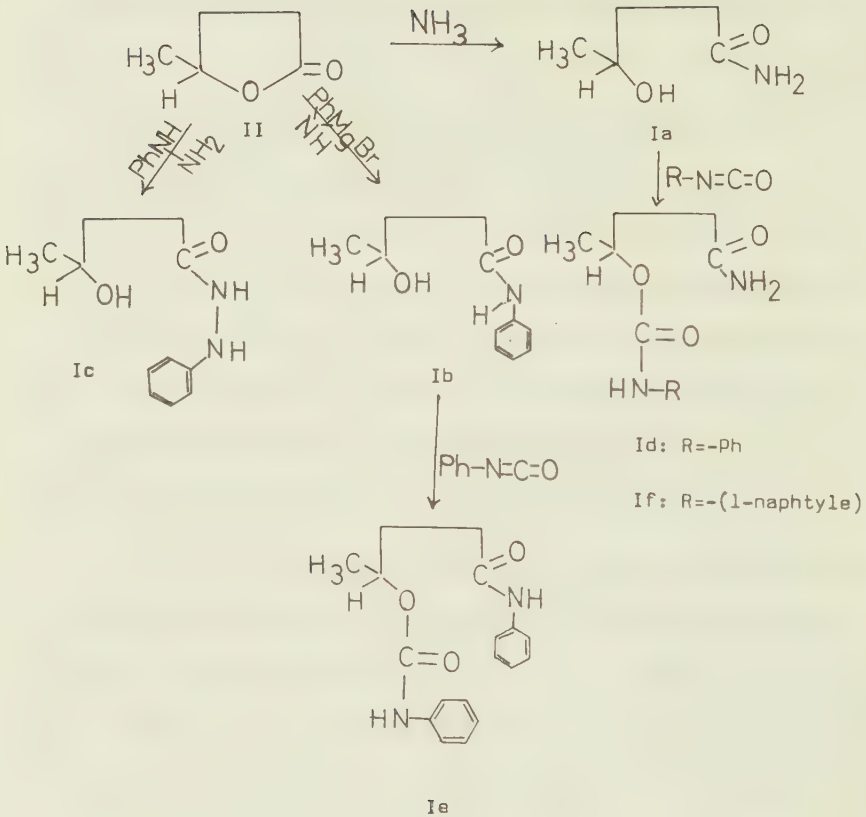



Schéma réactionnel des synthèses à partir de γ-valérolactone (II)

Pour augmenter la réactivité de l'aniline nous l'avons transformée en organo-magnésien au moyen du bromure d'éthylmagnésium comme Bodroux [52][53], Weygand et al. [54] l'ont indiqué. La préparation de l'anilide Ib est de cette façon possible avec un rendement de 50%. Récemment Vollema et Arens [55] ont préparé l'anilide Ib par une voie synthétique totalement différente: le 1-éthoxy-4-hydroxypent-1-yne élimine à 130° de l'éthane et se transforme en cétène correspondant. Ce dernier additionne de l'aniline pour former Ib avec un rendement de 6% seulement. La structure de l'anilide Ib a été confirmée par le spectre IR; Ib réagit avec l'isocyanate de phényle à chaud et sans solvant pour former le carbamate Ie dont la structure a également été prouvée par le spectre IR, et par dégradation hydrolytique en γ-valérolactone, $CO_2$ et aniline.

Pour la préparation des composés Ia à Ie-[carbonyle-$^{18}$O] nous avons incorporé directement le traceur dans la γ-valérolactone. II-[carbonyle-$^{18}$O] se prépare par simple chauffage de II dans de l'$H_2SO_4$ 1N enrichi en $^{18}$O [47][56]. A partir de II-[carbonyle-$^{18}$O] nous avons préparé comme nous l'avons décrit les substances Ia à Ie-[carbonyle-$^{18}$O], c'est à dire:

Ia-[carbonyle-$^{18}$O] = 4-hydroxyvaléramide-[carbonyle-$^{18}$O]

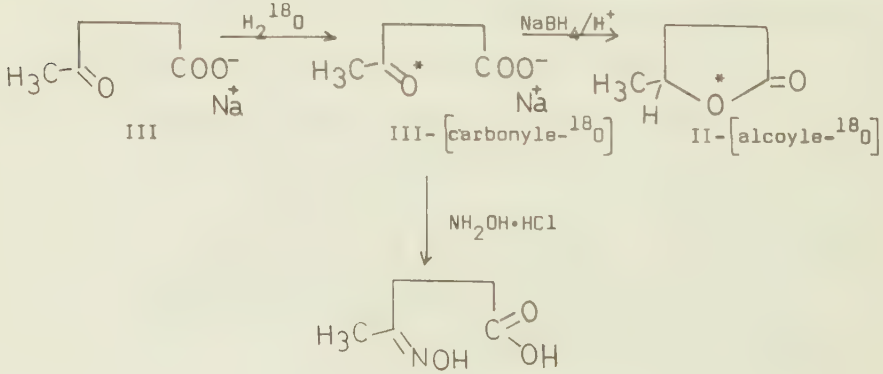
Ib-[carbonyle-$^{18}$O] = 4-hydroxyvaléranilide-[carbonyle-$^{18}$O]

Ic-[carbonyle-$^{18}$O] = 4-hydroxyvalérophénylhydrazide-[carbonyle-$^{18}$O]

Id-[carbonyle-$^{18}$O] = 4-(N-phénylcarbamoyloxy)-valéramide-[carbonyle-$^{18}$O]

Ie-[carbonyle-$^{18}$O] = 4-(N-phénylcarbamoyloxy)-valéranilide-[cabonyle-$^{18}$O]

Les substrats Ia et Id-[alcoyle-$^{18}$O] ont été préparés à partir de la γ-valérolactone-[alcoyle-$^{18}$O]. Pour l'obtenir nous avons traité le lévulinate de sodium (III) avec de l'$H_2O$ enrichie en $^{18}$O à température ambiante. Sous ces conditions le groupe cétonique de III échange rapidement tandisque le carboxylate n'est pas attaqué [57].




Pour nous assurer qu'il n'y avait pas de traceur dans la fonction

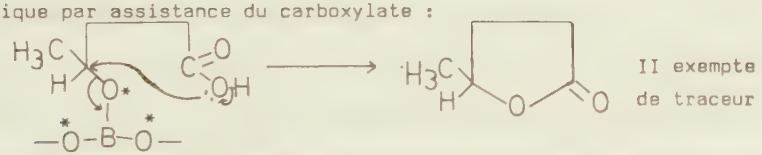
carboxylique de III nous avons fait le contrôle suivant : un échantillon du lévulinate de sodium III-[carbonyle-$^{18}$O] fut transformé en acide 4-oximinovalérique (IV) qui était exempt de traceur. Le lévulinate de sodium III-[carbonyle-$^{18}$O] fut réduit au moyen de $NaBH_4$ dans du THF anhydre en 4-hydroxyvalérate de sodium; par acidification nous avons obtenu la lactone II-[alcoyle-$^{18}$O]. [1] D'après les méthodes décrites nous avons synthétisé à partir de II-[alcoyle-$^{18}$O] :

Ia-[alcoyle-$^{18}$O] = 4-hydroxyvaléramide-[alcoyle-$^{18}$O]

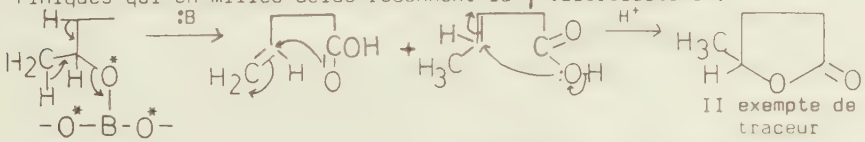
Id-[alcoyle-$^{18}$O] = 4-(N-phénylcarbamoyloxy)-valéramide-[alcoyle-$^{18}$O]

---

1) Pendant la réduction de III-[carbonyle-$^{18}$O] en II-[alcoyle-$^{18}$O] nous avons perdu 42% de traceur, malgré l'absence d'eau dans le solvant. Schibler et Moll [56] ont fait la même constatation; de Wangen et Moll [47] ont attribué cette perte à une cyclisation de l'ester borique par assistance du carboxylate :



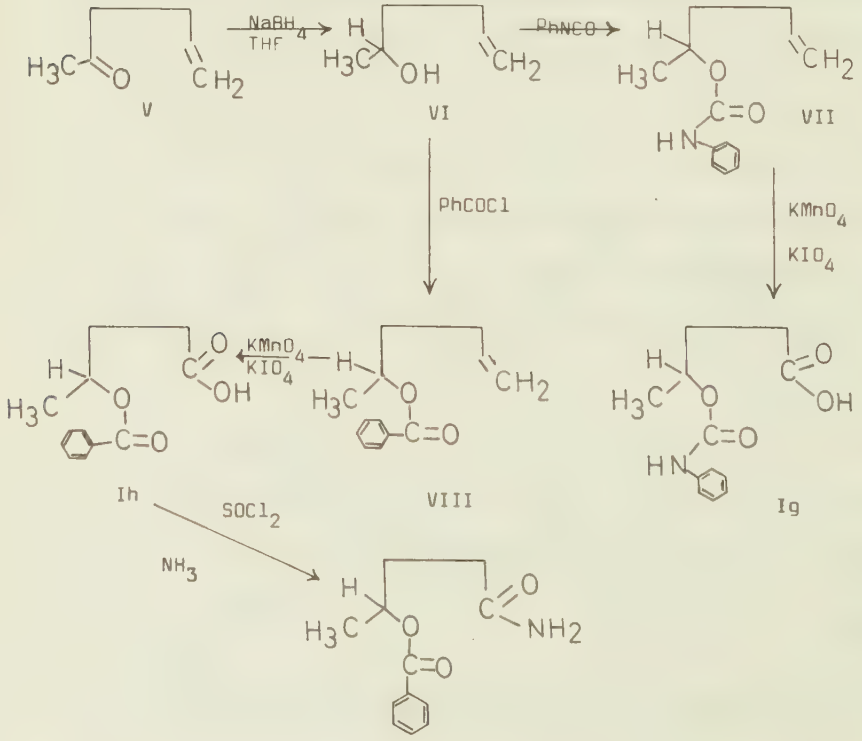

Récemment Vuille et Moll [58] ont constaté que la réduction est accompagnée par environ 40% d'élimination. Il se forme des acides oléfiniques qui en milieu acide redonnent la γ-valérolactone :




Cette dernière réaction expliquerait également la perte en traceur.

## 2. 2. 2. Synthèses à partir de l'allylacétone (V)

L'acylation directe du groupe -OH de la 4-hydroxy-valéramide Ia par un chlorure d'acide n'est pas possible, à cause du voisinage de la fonction carbonamide, sans doute. C'est pourquoi, nous avons cherché une séquence de réaction qui permet d'introduire la fonction carboxylique lors de la dernière étape. Un produit de départ, disponible dans le commerce et qui remplit cette condition est l'allylacétone (V) (5-hexène-2-one).



La réduction de la cétone V au moyen de $NaBH_4$ dans du THF absolu fournit l'alcool insaturé VI qui se transforme sans difficulté en phényluréthane VII et en benzoate VIII; VII et VIII ne sont pas décrits dans la littérature; leur structure a été confirmée par le spectre IR et le spectre RMN. La scission oxydative de la double liaison de VII et VIII par $KMnO_4/KIO_4$ est une modification de la méthode de Lemieux et von Rudloff [59]. Nous avons obtenu de cette manière les substrats:

Ig = acide 4-(N-phénylcarbamoyloxy)-valérique

Ih = acide 4-benzoyloxyvalérique.

Par l'intermédiaire du chlorure de Ih qui n'a pas été isolé, nous avons obtenu la 4-benzoyloxyvaléramide Ii. Les trois composés Ig, Ih et Ii ne sont pas décrits dans la littérature; leur structure a été prouvée par le spectre IR et le spectre RMN.

La cétone de départ V fut marquée par simple traitement avec $H_2{}^{18}O$ [60],[38], à froid, en présence d'$H_2SO_4$ 0,3N environ. En appliquant les réactions décrites nous avons préparé :

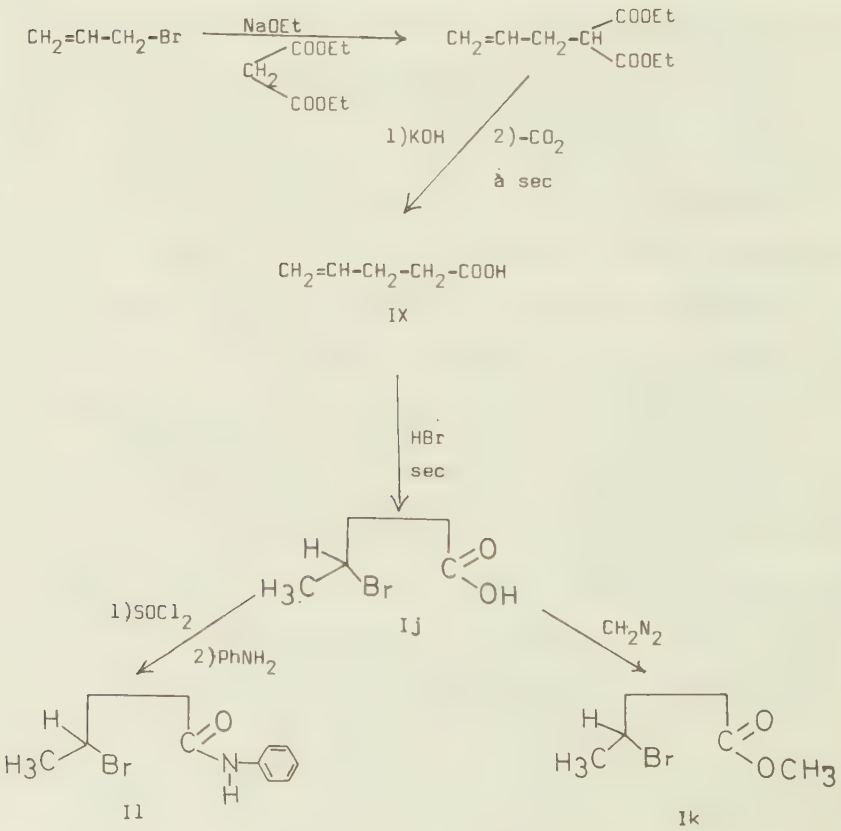
Ig-[alcoyle-$^{18}$O] = acide 4-(N-phénylcarbamoyloxy)-valérique -[alcoyle-$^{18}$O]

Ih-[alcoyle-$^{18}$O] = acide-4-benzoyloxyvalérique-[alcoyle-$^{18}$O]

Ii-[alcoyle-$^{18}$O] = 4-benzoyloxyvaléramide-[alcoyle-$^{18}$O]

2. 2. 3. Synthèses à partir de l'acide allylacétique (IX)

Nous avons obtenu l'acide allylacétique (IX) par condensation basique du malonate de diéthyle avec le bromure d'allyle [61], suivie d'une hydrolyse alcaline et d'une décarboxylation à sec [61].



L'acide allylacétique IX traité par de l'HBr gazeux et sec, comme Linstead et al. [62] l'ont indiqué, fournit l'acide 4-bromovalérique Ij. Wohlgemuth [63] a obtenu cet acide en saturant une solution aqueuse de γ-valérolactone assez concentrée par de l'HBr gazeux. Nous avons essayé cett méthode en absence d'eau, mais le rendement n'étant que de 27%, nous avons abandonné cette technique. Traité par le diazométhane [96] dans l'éther, l'acide Ij se transforme en ester de méthyle Ik; l'anilide Il est également obtenue à partir de l'acide par l'intermédiaire de son chlorure que nous n'avons pas isolé. Ik et Il ne sont pas décrits dans la littérature. Leur structure a été prouvée par le spectre IR et le spectre RMN.

Le marquage par l'$^{18}O$ s'effectue au stade de l'acide allylacétique (IX). En l'abandonnant une semaine en présence d'$H_2{}^{18}O$ et de quelques gouttes d'$H_2SO_4$ concentré à température ambiante, IX échange entièrement ses deux atomes d'oxygène [38][64][65][84]. Il n'y a pas formation de γ-valérolactone [66]. D'après les méthodes décrites ci-devant l'acide allylacétique-[bis-$^{18}O$] fut transformé en :

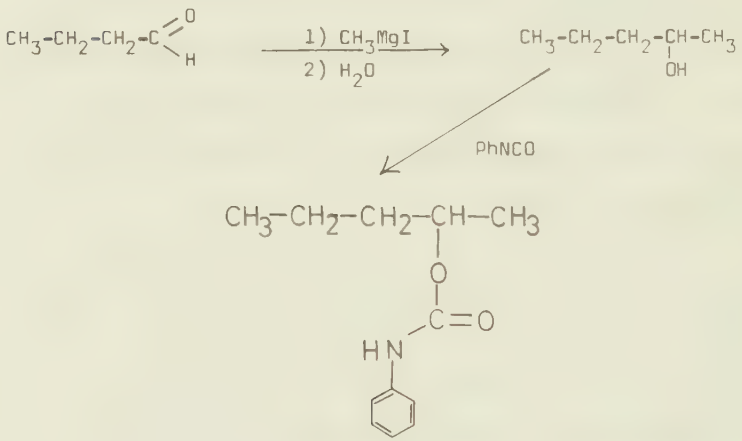
Ij-[bis-$^{18}O$] = acide 4-bromovalérique-[bis-$^{18}O$]

Ik-[bis-$^{18}O$] = 4-bromovalérate de méthyle-[bis-$^{18}O$]

Il-[carb-$^{18}O$] = 4-bromovaléranilide-[carbonyle-$^{18}O$]

2. 2. 4. Préparation du 2-(N-phénylcarbamoyloxy)-pentane (X)
comme substrat de comparaison cinétique

Nous avons préparé le N-phénylcarbamate du 2-pentanol (X) en vue de comparer sa vitesse d'hydrolyse avec celle de l'amide Ia. Cette synthèse a été réalisée de la manière suivante :




X

L'uréthane X n'étant pas connu, sa structure a été prouvée par le spectre IR.

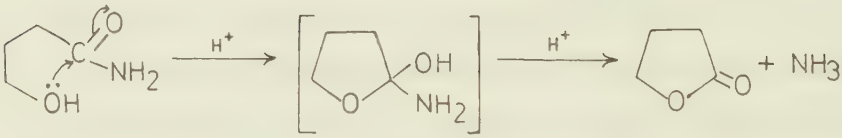
## 3. Hydrolyse acide des substrats, résultats et discussion

Tous nos substrats ont été hydrolysés en milieu acide deux fois: une première sans traceur pour déterminer les conditions expérimentales et une seconde avec traceur. La γ-valérolactone (II) obtenue à la suite de ces hydrolyses a été isolée et purifiée par chromatographie en phase gazeuse et, dans quelques cas peu nombreux, par distillation sous vide. Pour des hydrolyses "test" avec de petites quantités de substrats nous avons mis en évidence la présence de γ-valérolactone par la méthode chromatographique de Korte et Vogel [67], qui consiste à transformer la lactone II en complexe ferrique de l'acide hydroxamique correspondant.

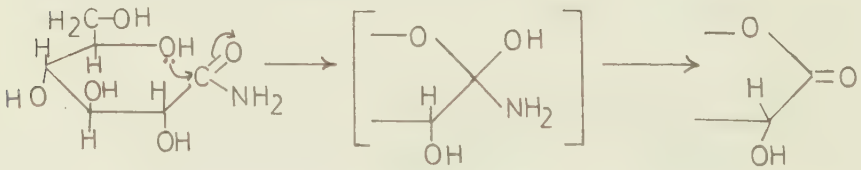
### 3.1. Hydrolyse de la 4-hydroxyvaléramide Ia, de la 4-hydroxyvaléranilide Ib et de la 4-hydroxyvalérophénylhydrazide Ic

La participation nucléophile de groupes hydroxyles situés en position 4 par rapport à un groupe carbonamide a été mise en évidence par Zürn [12] qui a comparé, en milieu acide, la vitesse d'hydrolyse d'amides aliphatiques hydroxylées en position 4, 5 ou 6 avec celle des amides correspondantes non hydroxylées. Comme en solution acide 1N la butyramide s'hydrolyse environ 24 fois moins rapidement que la 4-hydroxybutyramide, Zürn [12] propose une

participation du groupe hydroxyle en position 4 avec assistance anchimère.

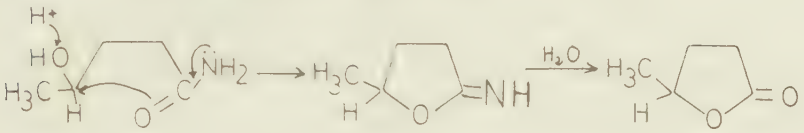


Les travaux de Bruice et Marquardt [68] qui ont étendu la recherche aux milieux neutre et alcalin ainsi que ceux de Martin et al.[69] confirment le résultat de ZÜrn [12]. Une participation analogue a été postulée par Wolfrom et al.[70] lors de recherches effectuées à propos de la D-gluconamide:



Pour les amides aliphatiques hydroxylées en position 4, la réaction est comparable avec la formation de γ-lactones à partir des acides ou des esters hydroxylés en position 4 [71][72]; cette cyclisation est catalysée par des traces d'acide fort. Mais une preuve chimique n'a jamais été donnée. Une attaque nucléophile de l'oxygène du groupe carbonamide sur l'atome de carbone situé en position 4 est peu

probable, mais ne peut pas être exclue à priori, d'autant plus que l'amide-O présente une certaine basicité [73].



Une telle réaction peut également se manifester par une accélération de la vitesse d'hydrolyse.

Pour cette raison et aussi pour apprendre à manipuler nos substrats nous avons commencé l'étude par l'hydrolyse acide des quatre substances suivantes:

Ia-[carbonyle-$^{18}$O] = 4-hydroxyvaléramide-[carbonyle-$^{18}$O]

Ib-[carbonyle-$^{18}$O] = 4-hydroxyvaléranilide-[carbonyle-$^{18}$O]

Ic-[carbonyle-$^{18}$O] = 4-hydroxyvalérophénylhydrazide-[carbonyle-$^{18}$O]

Ia-[alcoyle-$^{18}$O] = 4-hydroxyvaléramide-[alcoyle-$^{18}$O]

Ces substrats ont été chauffés en milieu sulfurique environ 1N pendant 12 heures. Dans ces conditions l'oxygène exocyclique de la lactone II formée échange quantitativement son traceur [47]. Il extrait à l'éther et purifiée par chromatographie en phase gazeuse a été soumise à l'analyse d'$^{18}$O. La présence de traceur dans la lactone signifie II-[alcoyle-$^{18}$O]. Les résultats sont consignés dans le tableau 1.

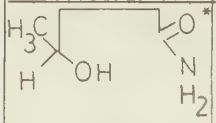
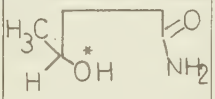
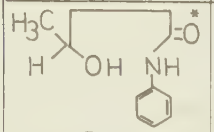
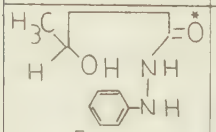
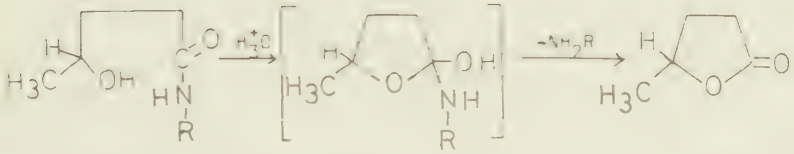
| Substrats | Teneur en traceur at%-$^{18}O$ en excès 1) | |
|---|---|---|
| | dans le substrat de départ | dans la lactone II-[alcoyle-$^{18}O$] |
|  Ia-[carbonyle-$^{18}O$] | 2) 1,53; 1,46 | 0,01; 0,01 sans traceur |
|  Ia-[alcoyle-$^{18}O$] | 0,80; 0,78 | 0,82; 0,82 |
|  Ib-[carbonyle-$^{18}O$] | 1,62;----- | 0,00; 0,01 sans traceur |
|  Ic-[carbonyle-$^{18}O$] | 1,38; 1,37 | 0,02; 0,01 sans traceur |

Tableau 1: Hydrolyse des amides 4-hydroxyvalériques-$^{18}O$

1) Tous les chiffres se référant au traceur $^{18}O$ signifient at%-$^{18}O$ en excès; la teneur naturelle en $^{18}O$ est déjà déduite.

2) La teneur en traceur des substances a été déterminée par deux analyses d'$^{18}O$.

Les dérivés 4-hydroxyvalériques Ia-[carbonyle-$^{18}$O], Ib-[carbonyle-$^{18}$O] et Ic-[carbonyle-$^{18}$O] fournissent de la lactone II exempte de traceur, tandis que la 4-hydroxyvaléramide Ia-[alcoyle-$^{18}$O] donne II sans perte de traceur; dans ce dernier cas l'$^{18}$O ne peut se trouver que sur l'oxygène cyclique [47]. Nous avons isolé la lactone II-[alcoyle-$^{18}$O]; ces résultats confirment le mécanisme de Zürn [12], c'est à dire: l'accélération de l'hydrolyse est due à l'attaque nucléophile du groupe hydroxyle en position 4 sur la fonction carbonamide.




R = -H; -Ph; -NHPh

La vitesse de cette hydrolyse est accélérée par rapport à celle de l'hydrolyse de la valéramide par un facteur allant de 20 à 50 [12]. Malgré la définition de Capon [2], il s'agit d'une assistance anchimère réelle.

3. 2. Pyrolyse de la 4-hydroxyvaléramide-[carbonyle-$^{18}$O]

La 4-hydroxyvaléramide est thermiquement peu stable. Elle se transforme facilement en γ-valérolactone par perte de $NH_3$. Nous avons pyrolysé l'hydroxamide Ia-[carbonyle-$^{18}$O] et isolé une lactone II ayant la même teneur en traceur que l'amide de départ (tableau 2). Mais II perd totalement son marquage lorsqu'elle est traitée à reflux en milieu sulfurique 1N [47], ce qui signifie qu'une lactone-[carbonyle-$^{18}$O] a été formée lors de la pyrolyse.

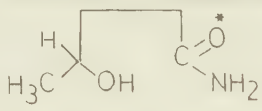
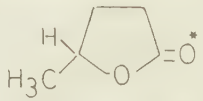
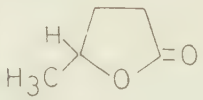
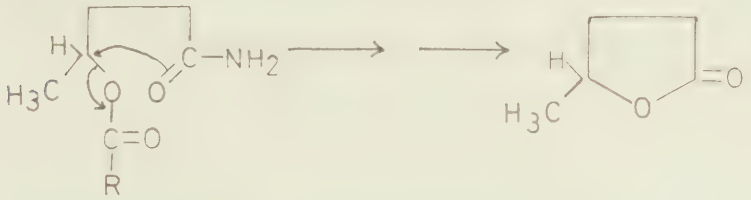
| Substances | Teneur en traceur at%-$^{18}$O en excès |
|---|---|
|  Ia-[carbonyle-$^{18}$O] | 1,53; 1,46 |
| 200° ↓ | |
|  II-[carbonyle-$^{18}$O] | 1,51; 1,48 |
| $H_2SO_4$ 1N 24 heures ↓ | |
|  II exempte de traceur | 0,08; 0,02 |

Tableau 2: Pyrolyse de la 4-hydroxyvaléramide-[carbonyle-$^{18}$O]

La cyclisation thermique suit donc le même schéma réactionnel que l'hydrolyse acide. Le groupe -OH en position 4 attaque la fonction carbonamide.

3. 3. Hydrolyse de l'acide 4-benzoyloxyvalérique Ih et de la 4-benzoyloxyvaléramide Ii

Comme nous l'avons démontré (chap. 3. 1.) le groupe -OH en position 4 participe à l'hydrolyse du groupe carbonamide par une attaque nucléophile et exerce un effet anchimère réel. Mais nous pouvons abaisser la force nucléophile du groupe hydroxyle lié au C-4 en le protégeant par un groupe ester quelconque; les deux doublets non partagés de son oxygène participent alors à la résonance interne de l'ester. Le pouvoir nucléophile de l'atome d'oxygène en position 4 étant suffisamment affaibli, il se peut que l'oxygène ou l'azote du groupe carbonamide participe à l'hydrolyse d'un tel ester en provoquant une scission O-alcoyle en position 4, comme l'indique le schéma suivant:



Une attaque analogue de l'azote donnerait la γ-valérolactame.

Pour trouver éventuellement une réponse à cette supposition nous avons choisi l'acide 4-benzoyloxyvalérique Ih-[alcoyle-$^{18}$O] et la 4-benzoyloxyvaléramide Ii-[alcoyle-$^{18}$O] .L'hydrolyse à une acidité légèrement supérieure à 1N nous a donné de la $\gamma$-valérolactone; le tableau 3 contient l'ensemble des valeurs obtenues.

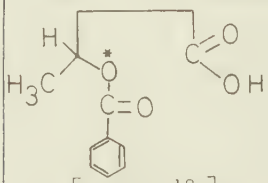
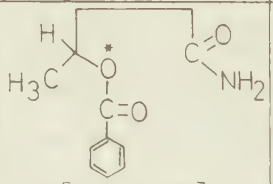
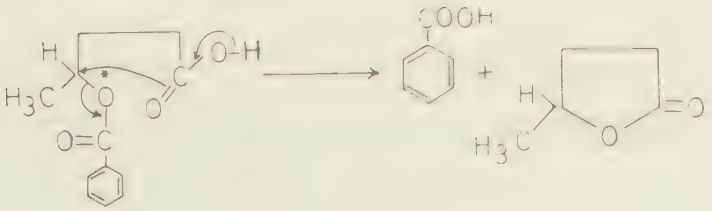
| Substrats | Teneur en traceur at%-$^{18}$O en excès | |
|---|---|---|
| | dans le substrat de départ | dans la lactone II-[alcoyle-$^{18}$O] |
|  Ih-[alcoyle-$^{18}$O] | 1,24; 1,28 | 0,98; 1,02 |
|  Ii-[alcoyle-$^{18}$O] | 1,17; 1,08 | 1,10; 1,04 |

Tableau 3: Hydrolyse de l'acide 4-benzoyloxyvalérique Ih et de la la 4-benzoyloxyvaléramide Ii

La γ-valérolactone obtenue lors de l'hydrolyse de l'acide 4-benzoyloxyvalérique-[alcoyle-$^{18}$O] contient encore 80% de traceur par rapport au produit de départ et la lactone obtenue lors de l'hydrolyse de l'amide Ii-[alcoyle-$^{18}$O] en a gardé plus de 95%. Nous interprétons ces résultats de la manière suivante:

a) amide Ii-[alcoyle-$^{18}$O]: l'hydrolyse du groupe benzoyle doit être au moins 20 à 100 fois plus rapide qu'une participation nucléophile de l'oxygène du groupe carbonamide; les 5% de perte en traceur sont dans les limites de la méthode analytique [48].[1)]

b) acide Ih-[alcoyle-$^{18}$O]: la lactone isolée lors de l'hydrolyse a perdu 20% de traceur de Ih-[alcoyle-$^{18}$O]; comme cette perte ne peut pas être attribuée à un échange d'oxygène ni de l'alcoyle-O de la lactone [47], ni du substrat [38], il faut admettre qu'au moins les 20% du substrat ont subi une scission O-alcoyle avec participation du groupe carboxylique.



1) On voit facilement qu'une différence de vitesse d'un facteur 100 en faveur de l'hydrolyse du groupe ester fournirait une lactone II-[alcoyle-$^{18}$O] contenant 99% du traceur, alors que le même facteur en faveur d'une assistance du groupe carbonamide provoquant une scission O-alcoyle en position 4 donnerait une lactone II-[alcoyle-$^{18}$O] ne contenant que 1% d'$^{18}$O.

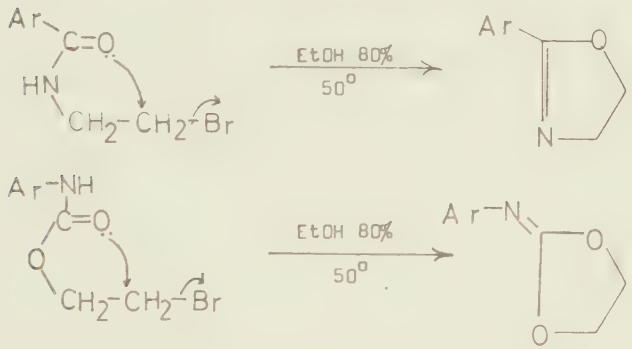
Ce résultat est raisonnable. Le groupe carboxylique est plus nucléophile que le groupe carbonamide sous ces conditions [73]. L'hydrolyse du groupe 4-benzoyloxy de l'acide Ih-[alcoyle-$^{18}$O] se manifeste donc par deux réactions qui entrent en concurrence c'est-à-dire l'hydrolyse "classique" de l'ester à 80% et la scission O-alcoyle par assistance du groupe -COOH à 20%. Ces deux réactions se déroulent dans les conditions appliquées ici avec des vitesses à peu près comparables (4 à 1). L'hydrolyse sans participation est légèrement supérieure. Les 20% de participation trouvés ne peuvent guère se manifester dans la cinétique de la réaction.

3. 4. Hydrolyse de la 4-(N-phénylcarbamoyloxy)-valéramide Id-[alcoyle-$^{18}$O], -Id-[carbonyle-$^{18}$O] et de la 4-(N-phénylcarbamoyloxy)-valéranilide Ie-[carbonyle-$^{18}$O]

Encouragés par le fait qu'une participation partielle du groupe carboxylique a lieu pendant l'hydrolyse de l'acide 4-benzoyloxy-valérique, nous nous sommes proposés de bloquer le groupe hydroxyle en position 4 par un groupe difficile à hydrolyser et qui diminue fortement le pouvoir nucléophile de cet oxygène. La protection par un groupe uréthane nous semblait judicieuse, comme le montrent les comparaisons suivantes:

a) Pour l'hydrolyse du 2-(N-phénylcarbamoyloxy)-pentane (X) (cf. fig. 1) dans de l'$H_2SO_4$ 5,5N contenant de l'AcOH (40%) à 125°, nous avons trouvé une constante de vitesse de $4,3 \times 10^{-2}$ heures$^{-1}$. Krieble et Holst [74] ont trouvé qu'à 25° dans de l'$H_2SO_4$ 3,5 à 6N la propionamide s'hydrolyse avec une vitesse dont le $k_1$ est égal à $5,3 \times 10^{-2}$ heures$^{-1}$. Extrapolée à nos conditions cette valeur montre qu'une amide aliphatique s'hydrolyse environ $10^3$ fois plus rapidement que l'uréthane X.

b) Winstein et al. [75] ont comparé la participation nucléophile de groupes N-aryluréthanes avec celle de groupes carbonamides.




Ils ont trouvé que l'amide se cyclise 43 fois plus rapidement que le carbamate ce qui montre que l'oxygène des uréthanes est moins nucléophile que celui des amides.

Les deux 4-(N-phénylcarbamoyloxy)-valéramides Id-[carbonyle-$^{18}$O] et Id-[alcoyle-$^{18}$O] ainsi que la 4-(N-phénylcarbamoyloxy)-valéraniline Ie-[carbonyle-$^{18}$O] ont été hydrolysées dans de l'acide sulfurique 5,5N

contenant 20% d'AcOH [1], à la température d'ébullition du mélange. Ces conditions assez brutales sont nécessaires pour effectuer l'hydrolyse pendant un temps raisonnable (environ 18 à 24 heures). Dans le tableau 4 nous résumons les résultats obtenus.

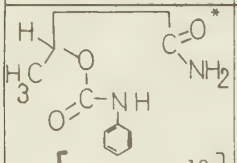
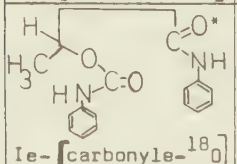
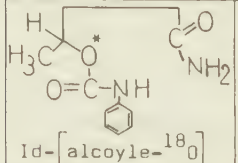
| Substrats | Teneur en traceur at%-$^{18}O$ en excès | |
|---|---|---|
| | dans le substrat de départ | dans la lactone II-[alcoyle-$^{18}O$] |
|  Id-[carbonyle-$^{18}O$] | 1,63; 1,67 | 0,04; 0,04 sans traceur |
|  Ie-[carbonyle-$^{18}O$] | 1,63; ---- | 0,05; 0,05 sans traceur |
|  Id-[alcoyle-$^{18}O$] | 0,89; 0,91 | 0,08; 0,08 |

Tableau 4: Hydrolyse de Id-[carbonyle-$^{18}O$], Ie-[carbonyle-$^{18}O$] et de Id-[alcoyle-$^{18}O$] dans $H_2SO_4$ 5,5N contenant 20% d'AcOH [1].

---

1) L'adjonction d'acide acétique est nécessaire pour solubiliser totalement le substrat.

Le fait que les dérivés Id-[carbonyle-$^{18}$O] et Ie-[carbonyle-$^{18}$O] s'hydrolysent en formant de la γ-valérolactone II exempte de traceur fait penser à une hydrolyse rapide du groupe carbamate suivie par l'hydrolyse du groupe amide de Id, respectivement du groupe anilide de Ie avec participation du groupement hydroxyle en position 4 comme nous l'avons démontré au chapitre 3. 1. Mais celà est impossible parce que Id-[alcoyle-$^{18}$O] a également perdu plus de 90% de traceur [1]. Nous interprétons ces résultats étonnants de la manière suivante: deux réactions se superposent:

a) Le groupe carbonamide ou anilide s'hydrolyse plus rapidement que le groupe uréthane[2]; il se forme l'acide Ig-[carbonyle-$^{18}$O], ce qui est conforme à la comparaison a) de la page 39.

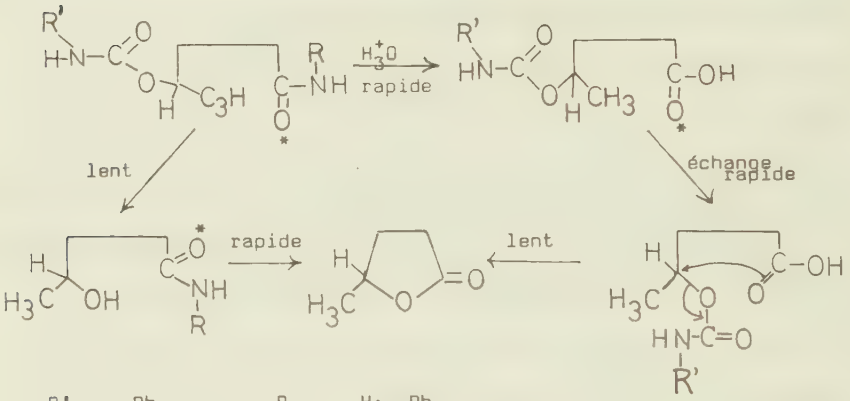
b) L'acide Ig-[carbonyle-$^{18}$O] formé échange son traceur avec l'eau du solvant [38] et participe en même temps à l'hydrolyse du groupe uréthane en provoquant une scission O-alcoyle. L'échange du groupe carboxylique doit être au moins 10 à 100 fois plus rapide que sa participation [73].

---

1) Nous avons contrôlé que cette perte en traceur n'est pas due à un échange de l'oxygène cyclique dans la lactone II-[alcoyle-$^{18}$O] qui se forme pendant l'hydrolyse (cf. partie expérimentale)

2) La faible teneur en traceur (10%) dans l'oxygène cyclique de la lactone II lors de l'hydrolyse de l'amide Id-[alcoyle-$^{18}$O] indique que l'hydrolyse du groupe carbamoyloxy par rapport à celle du groupe amide est au moins 10 fois moins rapide.

Le schéma réactionnel ci-dessous représente l'ensemble de nos considérations.




R' = Ph R = -H; -Ph

En résumant nous pouvons dire que le groupe amide ou anilide ne participe pas à l'hydrolyse de la fonction carbamoyloxy en position 4, mais qu'il s'hydrolyse plus rapidement que cette dernière. C'est le groupe carboxylique formé qui participe ensuite à l'hydrolyse de l'uréthane. Au contraire du cas traité sous 3.3. (hydrolyse de Ih) cette participation doit se manifester dans la cinétique d'hydrolyse du groupe uréthane. La lactone II obtenue lors de l'hydrolyse de Id-[alcoyle-$^{18}$O] contient encore 10% environ de traceur. Par conséquent, une accélération de l'hydrolyse du groupe uréthane de Id ou de Ie par un facteur d'environ 10, dû à la participation nucléophile du groupe carboxylique, doit avoir lieu.

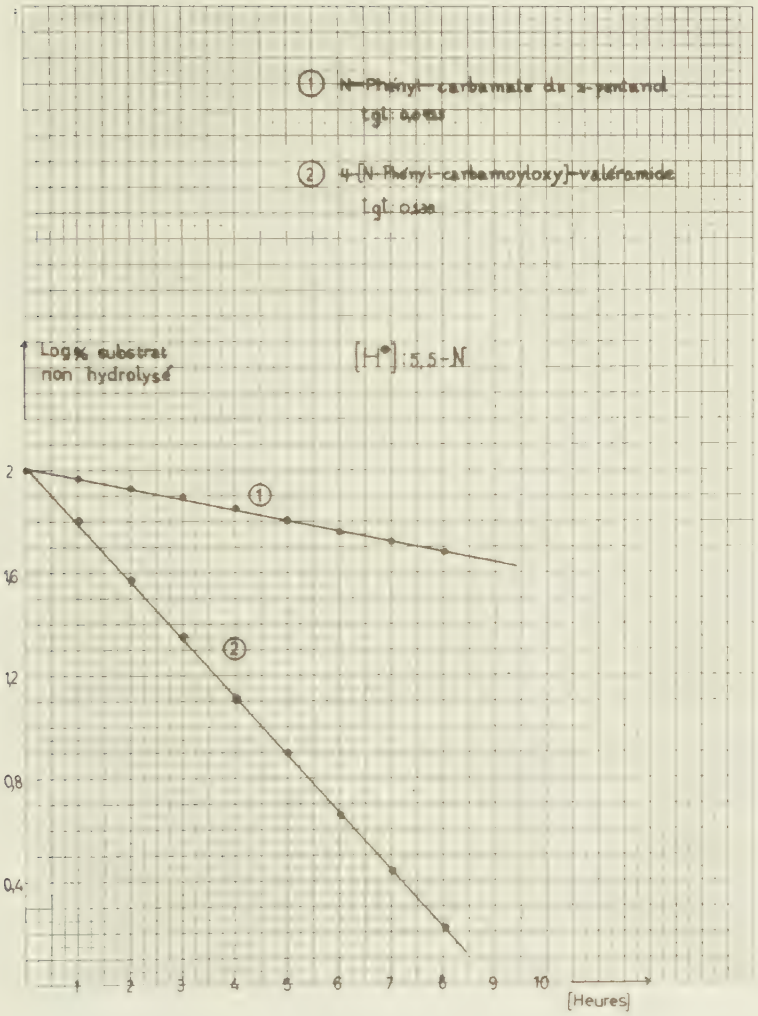
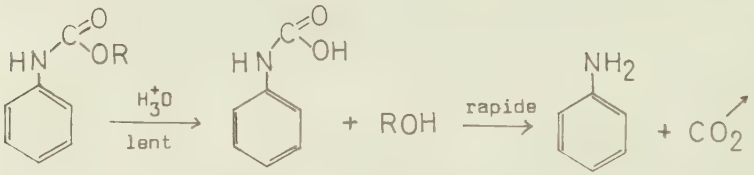



Figure 1: Comparaison des vitesses d'hydrolyse des N-phénylcarbamates Id et X dans de l'$H_2SO_4$ 5,5N contenant 20% d'AcOH, à 125°

Grâce à la décarboxylation rapide de l'acide carbamique qui se forme lors de l'hydrolyse d'un uréthane [76] il est possible de suivre la progression de la réaction en dosant le $CO_2$ formé .




Nous avons comparé de cette manière les vitesses d'hydrolyse de la 4-(N-phénylcarbamoyloxy)-valéramide Id et du 2-(N-phénylcarbamoyloxy)-pentane X. Cette comparaison fut effectuée aux mêmes conditions que l'hydrolyse des uréthanes Id-[cabonyle-$^{18}$O] et Ie-[carbonyle-$^{18}$O] c'est-à-dire dans de l'$H_2SO_4$ 5,5N contenant 20% d'AcOH, à 125°. Nous avons constaté que l'uréthane du 2-pentanol (X) se dégrade six fois moins vite que la 4-(N-phénylcarbamoyloxy)-valéramide (Id) (figure 1.). Ce résultat concorde assez bien avec notre prédiction basée sur l'étude de Id -[alcoyle-$^{18}$O]; l'hydrolyse accélérée de l'uréthane Id par rapport à celle de l'uréthane du 2-pentanol X est donc provoquée par une assistance anchimère, mais exercée par le groupe carboxylique et non par le groupe carbonamide de Id.

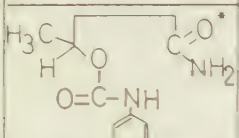
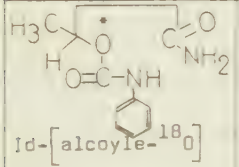
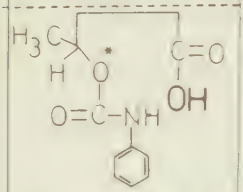
| Substrats | Acidité pendant l'hydrolyse | Teneur en traceur at%-$^{18}O$ en excès | | Hydrolyse du groupe carbamoyloxy sans participation du groupe carboxylique % |
|---|---|---|---|---|
| | | dans le substrat de départ | dans la lactone II-[alcoyle-$^{18}O$] | |
|  Id-[carbonyle-$^{18}O$] | 5,5N | 1,63; 1,67 | 0,04; 0,04 | |
| | | | sans traceur | |
| idem | 1,5N | 1,69; 1,73 | 0,02; 0,04 | |
| | | | sans traceur | |
|  Id-[alcoyle-$^{18}O$] | 5,5N | 0,89; 0,91 | 0,08; 0,08 | 9% |
| idem | 1,5N | 0,75; 0,72 | 0,11; 0,10 | 15% |
|  Ig-[alcoyle-$^{18}O$] | 1,5N | 1,28; 1,28 | 0,22; 0,26 | 19% |

Tableau 5: Comparaison des hydrolyses des uréthanes Id-[carbonyle-$^{18}O$], Id-[alcoyle-$^{18}O$] et Ig-[alcoyle-$^{18}O$] à différentes acidités

Nous avons hydrolysé les uréthanes Id et Ie en présence d'$H_2SO_4$ 5,5N à 125°, (conditions nécessaires pour terminer la réaction dans un temps raisonnable). Bender [73] a montré que la vitesse d'hydrolyse d'une amide atteind son maximum dans ce domaine d'acidité, c'est-à-dire que la protonation de l'oxygène du groupe amide acquiert une valeur optimale. En appliquant ceci à la participation nucléophile de l'amide-O pendant l'hydrolyse de notre substrat Id nous pouvons supposer qu'éventuellement une participation directe du groupe amide a lieu en milieu moins acide où la concentration en amide-O non protonée est plus grande. C'est pourquoi, nous avons hydrolysé les deux 4-(N-phénylcarbamoyloxy)-valéramides Id-[alcoyle-$^{18}$O], Id-[carbonyle-$^{18}$O] et l'acide 4-(N-phénylcarbamoyloxy)-valérique Ig-[alcoyle-$^{18}$O] en milieu moins acide ($H_2SO_4$ 1,5N contenant 30% d'AcOH) et comparé les résultats en traceur avec l'hydrolyse en milieu sulfurique 5,5N. Le tableau 5 (page 45) résume cette comparaison et montre que l'uréthane-amide Id s'hydrolyse dans de l'$H_2SO_4$ 1,5N de la même façon qu'en présence d'$H_2SO_4$ 5,5N, c'est-à-dire sans participation directe du groupe carbonamide; le schéma réactionnel (page 42) est toujours valable. Les résultats obtenus pour l'acide Ig-[alcoyle-$^{18}$O] concordent avec ceux de l'amide Id-[alcoyle-$^{18}$O] pour le même domaine d'acidité, l'hydrolyse du groupe carbamoyloxy sans participation du groupe carboxylique étant

du même ordre de grandeur; nous ajoutons ainsi une preuve supplémentaire au mécanisme décrit à la page 42. L'hydrolyse du groupe amide est ralentie en diminuant l'acidité [73], ce qui se manifeste par le fait que l'amide Id-[alcoyle-$^{18}$O] hydrolysée en présence d'$H_2SO_4$ 1,5N fournit une lactone II contenant 15% de traceur par rapport au produit de départ, tandisqu'en milieu $H_2SO_4$ 5,5N la lactone ne renferme que 9% du traceur de Id-[alcoyle-$^{18}$O]. Une diminution de l'acidité abaisse donc plus fortement l'hydrolyse de l'amide que celle de l'uréthane. Par conséquent, l'assistance anchimère lors de l'hydrolyse du groupement carbamoyloxy en milieu $H_2SO_4$ 1,5N doit être moins prononcée qu'en milieu sulfurique 5,5N. Nous avons fait cette comparaison (figure 2.) et trouvé un facteur de 1,4 seulement. Malgré la définition de Capon [2] qui n'admet un effet anchimère qu'à partir d'un facteur 5, cette faible accélération est réelle et doit être attribuée à une assistance anchimère exercée par le groupe carboxylique formé lors de l'hydrolyse du groupe carbonamide de Id.

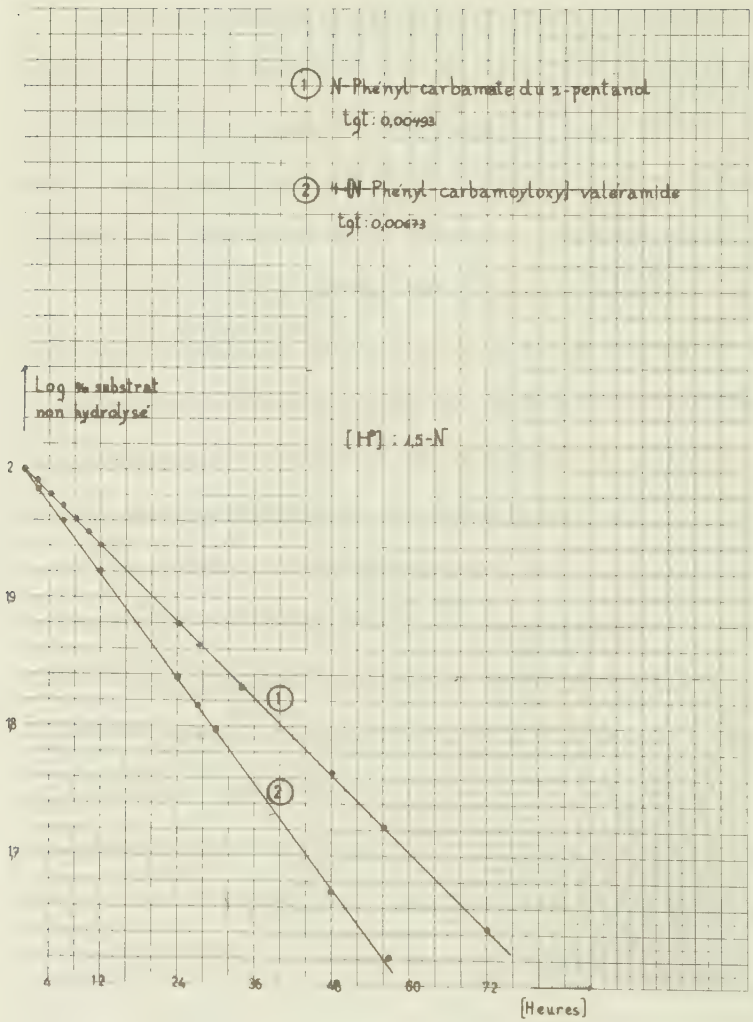



Figure 2: Comparaison de la vitesse d'hydrolyse des N-phénylcarbamates Id et X dans de l'$H_2SO_4$ 1,5N contenant 30% d'AcOH, à 125°.

3. 5. Hydrolyse de l'acide 4-bromovalérique Ij, du 4-bromovalérate de méthyle Ik et de la 4-bromovaléranilide Il

Les acides 4-halogénés et leurs dérivés carboxyliques sont peu stables en milieu aqueux [63][77][78][79][80] et s'hydrolysent en formant des γ-lactones ou des acides hydroxylés en position 4 suivant le pH [46][81][82][83]. Une assistance anchimère du groupe carbonyle s'impose et a été proposée[1][2][82][46], mais n'a jamais été prouvée par des réactions chimiques; des preuves cinétiques existent pour le milieu alcalin seulement[2][46][81]. La dégradation thermique des esters 4-chlorobutyriques en chlorure d'alcoyle et en γ-butyrolactone a été étudiée par Denney et Giacin[6] (cf. page 2). Un mécanisme analogue est possible en milieu aqueux. Pour étendre les recherches au milieu aqueux acide nous avons préparé les substrats

Ij-[bis-$^{18}$O] = acide 4- bromovalérique-[bis-$^{18}$O]

Ik-[bis-$^{18}$O] = 4-bromovalérate de méthyle-[bis-$^{18}$O]

Il-[carb.-$^{18}$O] = 4-bromovaléranilide-[carbonyle-$^{18}$O]

et nous avons hydrolysé ces derniers dans un mélange d'$H_2SO_4$ 1N et de THF (2/1), à reflux pendant 12 heures.

Toutes ces substances s'hydrolysent totalement[1] tandis que le 2-bromopentane, comme substrat de comparaison, soumis au même traitement, ne libère pas d'acide bromhydrique (contrôle par acidimétrie). L'hydrolyse du brome dans nos substrats est donc accélérée. Nous avons déterminé la teneur en $^{18}O$ dans la γ-valérolactone formée lors de ces hydrolyses après l'avoir isolée et purifiée par chromatographie préparative en phase gazeuse. Les résultats sont résumés dans le tableau 6.

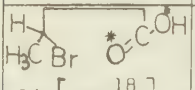
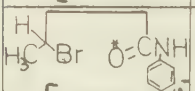
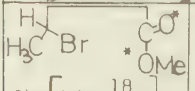
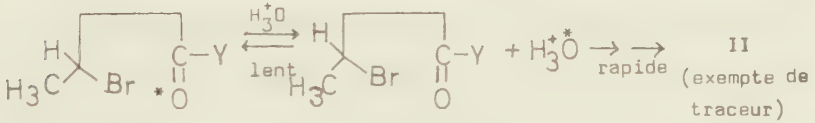
| Substrats | Teneur en traceur at%-$^{18}O$ en excès | | Participation de la fonction carboxylique % |
|---|---|---|---|
| | dans le substrat de départ | dans la lactone II-[alcoyle-$^{18}O$] | |
|  Ij-[bis-$^{18}O$] | 1,38; 1,40 | 1,16; 1,18 | 84% |
|  II-[carbonyle-$^{18}O$] | 1,29; 1,35 | 1,26; 1,28 | 100% |
|  Ik-[bis-$^{18}O$] | 1,41; 1,41 | 0,26; 0,26 | (19,5%) |

Tableau 6: Hydrolyse des substrats bromés Ij, Ik et Il

1) L'hydrolyse est probablement quantitative après une heure. Nous avons continué le traitement pour provoquer l'échange du traceur se trouvant sur l'O-exocyclique de la γ-valérolactone [47].

L'acide 4-bromovalérique-Ij-[bis-$^{18}O$] donne la lactone II avec une diminution du marquage de 16%. Cette perte provient probablement de l'échange de Ij-[bis-$^{18}O$] avec l'eau pendant la réaction [38][64][65][84]. L'hydrolyse a lieu au moins à 84% par participation du groupe carboxylique . Ce dernier participe probablement entièrement à la réaction avec assistance anchimère puisque l'anilide Il-[carbonyle-$^{18}O$] qui ne peut échanger son oxygène en milieu acide [38] fournit une lactone II avec la même teneur en traceur, ce qui prouve une participation à 100%. La réaction globale se formule donc ainsi:

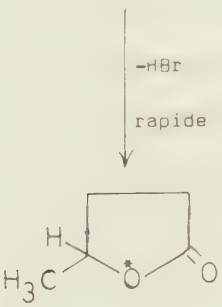



Ij: Y= $\overset{*}{-}$OH

Ij: Y= -OH

réaction secondaire

Il: Y= -NH-Ph




II-[alcoyle-$^{18}O$] + (YH)

Les 16% de perte en $^{18}O$ pendant l'hydrolyse de l'acide Ij-[bis-$^{18}O$] indique que la vitesse de la scission de la liaison C-Br par assistance anchimère n'est pas très supérieure à la vitesse d'échange du groupe carboxylique. Bunton et al. [84] ont trouvé pour l'échange de l'acide benzoïque dans des conditions comparables aux nôtres un $k_1$ d'environ $5x10^{-1}$ heures$^{-1}$. Pour la solvolyse anchimère de l'acide 4-bromovalérique (Ij) dans de l'$H_2SO_4$ 1N à 80° une constante de vitesse d'environ 1 à 10 heures$^{-1}$ s'impose parce que la vitesse d'hydrolyse n'est que légèrement supérieure à la vitesse d'échange.

Pour l'hydrolyse du groupe uréthane de l'amide Id (tableaux 4 et 5) nous avons pu prouver l'assistance anchimère du groupe carboxylique formé lors de l'hydrolyse de l'amide; mais cette participation doit être au moins 10 à 100 fois plus lente que dans le cas de l'acide 4-bromovalérique parce que le groupe carboxylique a le temps d'échanger entièrement son traceur. Le k de cette hydrolyse avec participation est donc de l'ordre de $10^{-1}$ à $10^{-2}$ heures$^{-1}$, ce qui signifie une réelle accélération par rapport à l'hydrolyse de l'uréthane du 2-pentanol (figure 2: $k_1 = 5x10^{-3}$ heures$^{-1}$), facteur qui doit être confirmé par une étude cinétique.

Le 4-bromovalérate de méthyle Ik-[bis-$^{18}$O] perd 81,5% de traceur pendant la transformation en lactone II-[alcoyle-$^{18}$O]. D'après les valeurs obtenues pour l'acide Ij et l'anilide Il on pourrait simplement dire que le brome en position 4 est d'abord rapidement substitué par un groupe hydroxyle venant du solvant, groupe hydroxyle qui participerait ensuite à la lactonisation suivant O-acyle, comme dans le cas des amides Ia, Ib et Ic (cf. 3. 1.). Si tel était le cas le groupe carbométhoxy ne participerait que pour une part de 19,5%. Cette explication est peu logique , puisque dans les mêmes conditions le 2-bromopentane est stable.

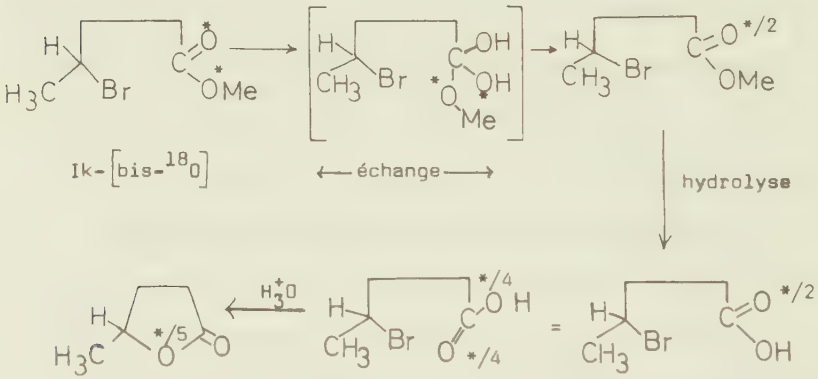
Nous devons tenir compte de deux facteurs qui peuvent être la cause de la forte diminution du marquage:

a) Le carbonyle-O de l'ester échange en milieu acide; la vitesse de cet échange n'est que légèrement inférieure à celle de l'hydrolyse [73].

b) Le groupe carbométhoxy de Ik peut subir l'hydrolyse avant la cyclisation pour donner l'acide Ij qui statistiquement ne contiendrait que la moitié d'$^{18}$O par rapport à Ik.

En tenant compte de ces deux réactions l'hydrolyse du groupe carbométhoxy de Ik fournirait un acide 4-bromovalérique (Ij) qui ne renfermerait que 25% environ de traceur par rapport à l'ester de départ Ik-[bis-$^{18}$O]. Cet acide subirait ensuite la cyclisation discutée ci-devant (page 51) et perdrait de nouveau environ

15% de son traceur. Le bilan montre que le produit final, la γ-valérolactone -[alcoyle-$^{18}$O], ne pourrait renfermer que 20 à 25% environ du traceur de l'ester de départ Ik-[bis-$^{18}$O]. La participation apparente de 19,5% du groupe ester lors de l'hydrolyse du brome en position 4 correspond avec ces données et schématiquement nous pouvons formuler la réaction de la manière suivante:



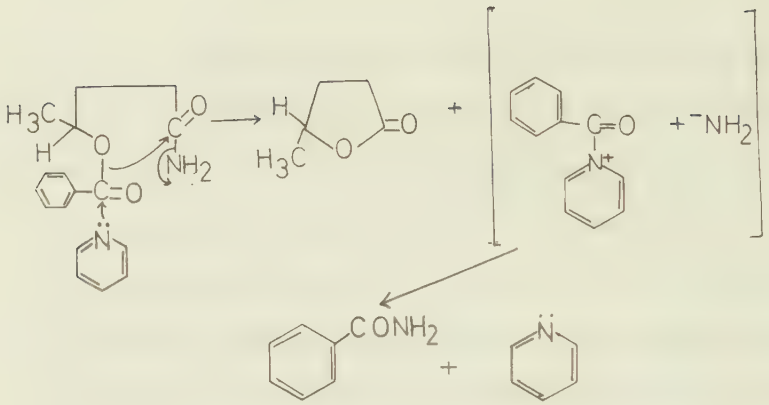

Comme dans le cas de l'uréthane-amide Id-[carbonyle-$^{18}$O] la solvolyse prend naissance par assistance du groupe carboxylique qui se forme lors de l'hydrolyse de l'ester de méthyle Ik. Cependant, une participation directe du groupe carbométhoxy ne peut pas être exclue entièrement; si elle existe , elle doit être beaucoup plus faible que l'assistance anchimère du groupe carboxylique ou carbonanilide; ce qui prouve que le carbonyle-O des esters est moins

nucléophile que celui des acides ou des amides, ce qui est conforme à la séquence de basicité mentionnée par Bender [73].

Nous n'avons pas déterminé la vitesse d'hydrolyse de Ij, Ik et Il en milieu acide et nous ne pouvons rien dire sur l'ordre relatif de l'accélération anchimère. Nous avons traité le 2-bromopentane dans les mêmes conditions que Ij, Ik et Il. Après 8 heures aucune trace d'HBr ne fut détectée par titrage acidimétrique (cf. partie exp.), ce qui prouve que la participation mise en évidence lors de l'hydrolyse de Ij, Ik et Il s'exerce avec assistance anchimère.

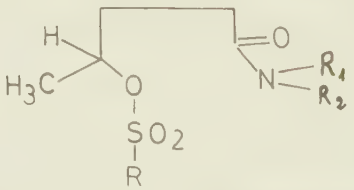
4. Essais de synthèses avec résultats négatifs

4. 1. La synthèse directe du benzoate Ii à partir de Ia par réaction avec le chlorure de benzoyle en présence de pyridine, n'a pas abouti. Au lieu de Ii nous avons obtenu presque quantitativement la benzamide . Il est possible que le benzoate s'est formé mais que, sous l'influence de la pyridine, il se décompose rapidement selon le schéma:



4. 2. La préparation de l'acide 4-(N-phénylcarbamoyloxy)-valérique (Ig) à partir de l'amide Ia suivant la méthode de Fischer et Moreschi [85] qui ont obtenu des acides à partir d'amides par nitrosation oxydative n'a pas réussi. Nous avons récupéré le produit de départ.

4. 3. Nous aurions aimé avoir un substrat du type:

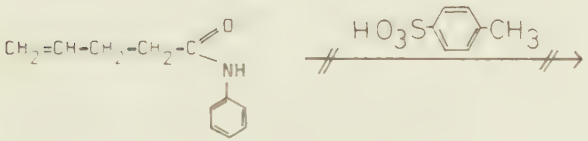


4-(alcoylsulfonyloxy)-valéramide
ou
4-(arylsulfonyloxy)-valéramide

Les esters sulfoniques s'hydrolysent par scission O-alcoyle [86] [87]. Une attaque nucléophile de l'oxygène du groupe carbonamide sur l'ion carbonium serait favorisée de cette façon. Tous les

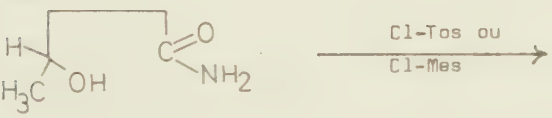
essais de préparation envisagés en vue de l'obtention d'un tel substrat ont abouti à des échecs. Nous résumons schématiquement ces divers essais.

a)



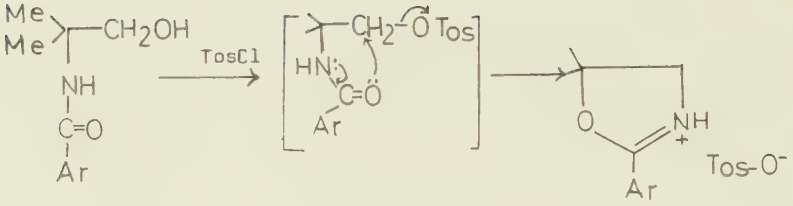
L'addition selon Markownikoff ne se produit pas sur la double liaison.

b)

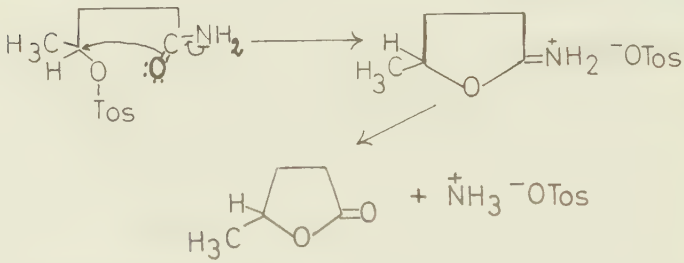


huile soluble dans $H_2O$ contenant N et S qui ne peut être ni cristallisée, ni distillée.

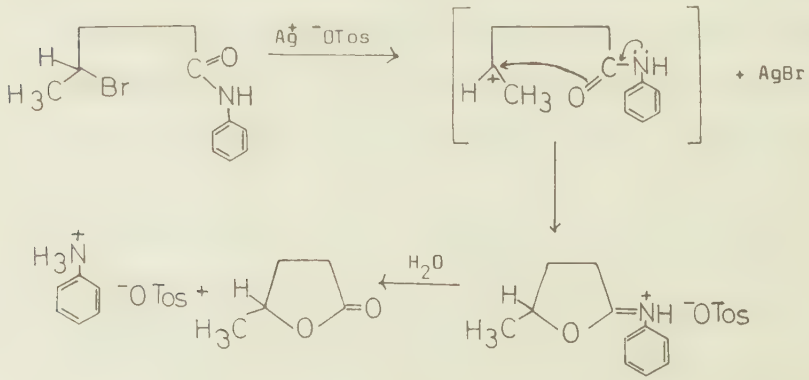
Boyd et Hausen [88] ont tenté la tosylation de quelques N-(α-hydroxyalcoyl)-arylamides; ces chimistes ont obtenu comme produit principal des p-toluènesulfonates de 2-aryl-4,4-diméthyloxazolinium. Les auteurs formulent la réaction de la manière suivante:



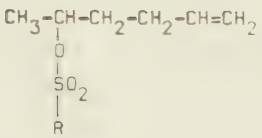

Dans notre cas la réaction suit probablement la même voie:




c) La 4-bromovaléranilide traitée par le p-toluène sulfonate d'argent n'a pas fourni le tosylate cherché; nous avons isolé presque quantitativement le p-toluène sulfonate d'anilinium. Il est possible que la réaction se passe de la manière suivante:



d)



R = Me : XI  R = p-Me-Ph : XII

Nous avons pu transformer le 5-hexène-2-ol (VI) en mésylate XI et en tosylate XII. La scission oxydative de ces deux dérivés par $KMnO_4/KIO_4$ [59] ne nous a pas fourni les produits désirés. Dans les deux cas nous avons isolé plus de 70% de γ-valérolactone; nous avons également cherché à scinder XI par ozonolyse oxydative [89][90]. Le mésylate attendu n'a pas été obtenu. Nous avons recueilli 80% de γ-valérolactone. XI et XII ne sont pas décrits dans la littérature; la structure de XI a été élucidée par les spectres IR et RMN. XII n'a pas pu être purifié, ni par distillation, ni par cristallisation.

# PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été mesurés dans l'appareil de Kofler; ils sont corrigés.

Pour la microanalyse les substances ont été recristallisées au moins deux fois et séchées sous haut vide pendant 12 à 15 heures en présence de $P_2O_5$ et/ou de paraffine. Les liquides ont été distillés deux fois. Les microanalyses ont été effectuées par le Dr. K. Eder, laboratoire de microanalyse, école de chimie, Genève.

Les spectres IR ont été enrégistrés à l'aide d'un spectrophotomètre "Beckman IR 5".

Les spectres RMN ont été enrégistrés à 60 cps dans du $CCl_4$ au moyen d'un appareil "Varian A 60". Les déplacements chimiques sont indiqués en $\tau$ (ppm) et se réfèrent au tétraméthylsilane comme standard interne.

On a utilisé l'appareil "Beckman GC 2" pour les séparations par chromatographie préparative en phase gazeuse.

## 1. Synthèses à partir de la γ-valérolactone

### 1.1. 4-Hydroxyvaléramide (Ia) [50]

On laisse réagir, à température ambiante, pendant 24 heures, un mélange de 4 g (40 mmoles; 3,75 ml) de γ-valérolactone II et 150 ml de méthanol absolu saturé de $NH_3$ à 0°. On chasse ensuite l'excès d'ammoniac et le MeOH sous vide. On obtient une huile limpide qu'on sèche dans un dessiccateur sur du $P_2O_5$. Après 24 à 48 heures la masse visqueuse se solidifie sous forme de cristaux blancs très hygroscopiques. On triture le solide dans un mortier contenant 30 ml d'éther anhydre; on filtre. On répète l'opération trois fois. Puis on sèche la poudre blanche sous vide sur du $P_2O_5$; 4g (85% de la th.) de Ia; PF: 46°-48°; litt. [91] : 50°, [66] : 51,5°-52°. On conserve le composé dans un dessiccateur.

Spectre IR (KBr): >C=O 6,02 μ; $-CH_3$ 3,40 μ; $-NH_2$: 2,98 et 3,15 μ; -OH: 3,10 μ.

Dosage selon Kjeldahl du poids équivalent: calculé: 117,14

trouvé: 117,117

1. 2. 4-Hydroxyvaléranilide (Ib)

Dans un ballon à trois cols, équipé d'un agitateur mécanique, d'une boule à brome et d'un réfrigérant, on introduit 1,95 g (80 m. atg) de Mg préalablement lavé par de l'éther absolu et séché à l'étuve à 100°. On ajoute 30 ml d'éther anhydre et quelques critaux d'iode, puis on fait couler 10,9 g (100 mmoles; 7,6 ml) de bromure d'éthyle. La réaction s'amorce d'elle même. Il faut régler le débit de bromure de façon à avoir une ébullition calme et régulière. On chauffe ensuite 30 minutes à reflux. Puis on introduit 400 ml d'éther anhydre. On refroidit à 5-10° et on laisse couler goutte à goutte 9,3 g (100 mmoles; 9 ml) d'aniline. Il se forme une suspension blanche. Lorsque l'adjonction est terminée on agite encore pendant 30 minutes. On ajoute alors à froid 4 g (40 mmoles; 3,75 ml) de II. La suspension devient plus dense. On agite pendant 15 minutes et l'on verse ensuite le mélange dans 200 ml d'HCl 2N contenant 200 g de glace broyée. Après séparation des deux phases, on sèche l'éther sur du $Na_2SO_4$ anhydre. L'éther est évaporé, il reste une huile jaune qui cristallise au frigidaire. La phase aqueuse est extraite à l'éther dans un appareil selon Kutscher et Steudel. Cet extrait éthéré, traité de la même

manière que le premier, fournit une deuxième fraction de cristaux identiques. On recristallise dans un mélange de $CHCl_3$ et d'éther de pétrole 2/1; 3,9 g (50% de la th.) de Ib; PF: 88°-89°; litt.[55]: 87,5°-89°.

Spectre IR ($CHCl_3$): >C=O 5,95 µ; $-CH_3$ 3,40 µ; =NH 2,95 et 3,06 µ; -OH 2,80 µ; $-C_6H_5$ 6,25 et 6,67 µ.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{11}H_{15}NO_2$ | Calculé | C 68,36 | H 7,82 | N 7,25 % |
| (193,25) | Trouvé | " 68,54 | " 7,95 | " 7,48 % |

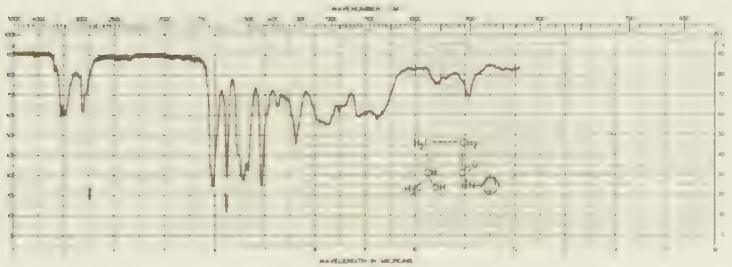


Figure 3: Spectre IR de Ib

1. 3. 4-Hydroxyvalérophénylhydrazide (Ic)

On chauffe pendant 18 heures à 100°-110° un mélange de 5,25 g (52,5 mmoles; 4,90 ml) de II et de 8,25 g (76,2 mmoles; 7,5 ml) de phénylhydrazine. On ajoute, après refroidissement, 30 ml d'éther et on laisse reposer à température ambiante. Après une semaine on récolte les cristaux jaunes foncés qu'on purifie par l'éther dans un Soxhlet pendant 12 heures et qu'on recristallise dans un mélange de $CHCl_3$ et d'éther de pétrole (2/1); 6,55 g (60% de la th.) de Ic; PF: 74°-78°; litt.[51]: 76°-79°.

Spectre IR ($CHCl_3$) >C=O 5,95 µ; $-CH_3$ 3,39 µ; =NH 2,95 µ; -OH 3,10 µ; $-C_6H_5$ 6,25 et 6,67 µ

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{11}H_{16}N_2O_2$ | Calculé | C 63,43 | H 7,75 | N 13,45 % |
| (208,3) | Trouvé | " 61,76 | " 8,13 | " 13,29 % |
| | Trouvé | " 61,97 | " 8,10 | " ----- % |

1. 4. 4-[N-(1-naphtyl)-carbamoyloxy]-valéramide (If)

On mélange 3,5 g (30 mmoles) de Ia et 6,8 g (40 mmoles; 5,75 ml) d'isocyanate de 1-naphtyle. On chauffe au bain marie bouillant durant 3 à 5 minutes. On laisse refroidir. Il se forme une masse visqueuse transparente qu'on dissout dans 50 ml de $CHCl_3$. On porte à ébullition. On refroidit et on filtre . La N,N'-dinaphtylurée

de PF $>280^{o}$ est insoluble dans le chloroforme. Le $CHCl_3$ est évaporé à 10 ml et refroidi dans de l'eau glacée. On obtient des cristaux en paillettes blanches. On les recristallise trois fois dans 10 ml de $CHCl_3$; 5,6 g (65% de la th.) de If; PF: $155^{o}$-$157^{o}$.

Spectre IR (KBr) $\rangle C{=}O$ 5,90 et 6,01 µ; $-CH_3$ 3,41 µ; =NH 3,02 µ $-NH_2$ 3,15 µ; 1-napht. 12,6 et 12,9 µ; $\rangle C{=}C\langle$ 6,25 et 6,65 µ.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{16}H_{18}N_2O_3$ | Calculé | C 67,11 | H 6,33 | N 9,78 % |
| (286,3) | Trouvé | " 67,05 | " 6,24 | N 9,71 % |

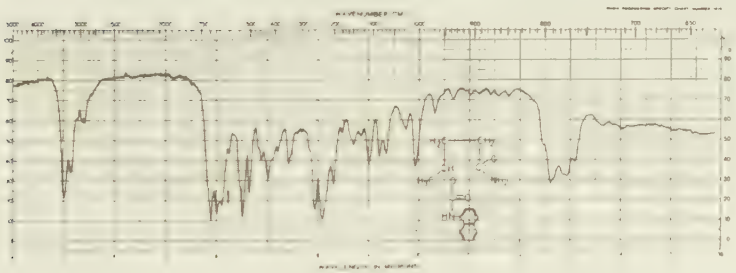


Figure 4: Spectre IR de If

1. 5. 4-(N-phénylcarbamoyloxy)-valéramide (Id)

Le mode opératoire est identique au précédent. On a utilisé les quantités suivantes: 2,35 g (20 mmoles) de Ia, 2,39 g (20 mmoles; 2,2o ml) d'isocyanate de phényle. Rendement 3,5 g

(75% de la th.) de Id. Le produit est une fine poudre blanche. Au microscope les cristaux apparaissent sous forme de tablettes transparentes. PF: 119°-121°.

Spectre IR (KBr) >C=O 5,90 μ; $-CH_3$ 3,41 μ; =NH 2,95 μ; $-NH_2$ 3,15 μ; $-C_6H_5$ 6,50 et 6,67 μ.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{12}H_{16}N_2O_3$ | Calculé | C 61,00 | H 6,82 | N 11,86 % |
| (236,3) | Trouvé | " 61,09 | " 6,97 | " 11,86 % |

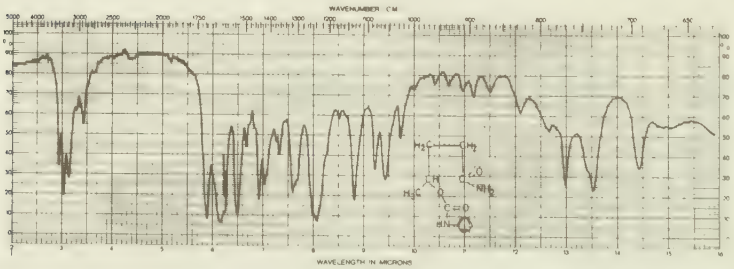



Figure 5: Spectre IR de Id

On a vérifié la structure du produit obtenu de la manière suivante. On dissout 1,2 g (5,1 mmoles) de Id dans 20 ml d'acide acétique glacial et 75 ml d'acide sulfurique 7,3N. On chauffe à reflux durant huit heures. On entraine le $CO_2$ formé au moyen d'un courant d'azote qui barbote dans trois flacons laveurs contenant 200 ml d'eau de baryte saturée. Le $BaCO_3$ est précipité à une température

de 70°-80°. On le filtre et on le lave successivement avec deux portions de 20 ml d'eau et deux portions de 20 ml d'EtOH; puis on le sèche à l'étuve à 100° durant 6 heures. On récolte 1,01 g de carbonate de baryum (calculé 1,006 g).

La solution réactionnelle est concentrée sous vide; le résidu est extrait par 100 ml de $CHCl_3$. Après séchage et évaporation du chloroforme, on met en évidence la présence de γ-valérolactone par chromathographie en phase gazeuse. La solution acide est rendue alcaline et extraite deux fois avec 100 ml d'éther qu'on sèche et évapore sous vide. On vérifie la présence d'aniline dans le résidu en faisant deux dérivés de cette dernière: le phénylazo-β-naphtol de PF: 130°-132°; litt.[92]: 131°, et l'acétanilide de PF: 113°-114°; litt.[93]: 114°.

1. 6. 4-(N-phénylcarbamoyloxy)-valéranilide (Ie)

On mélange 3,2 g (16 mmoles) de Ib et 2 g (17 mmoles; 1,85 ml) d'isocyanate de phényle. On chauffe au bain marie bouillant. On laisse refroidir après 5 à 10 minutes de chauffage. La masse transparente est recristallisée dans 20 ml de $CHCl_3$ ou 15 ml d'éther de pétrole ou dans un mélange d'éther et de chloroforme (3/1); 3,3 g (65% de la th.) de Ie; PF: 125°-126°; cristaux incolores.

Spectre IR (KBr) $\rangle C{=}O$ 5,90 et 6,02 $\mu$; $-CH_3$: 3,40 $\mu$; $\equiv NH$ 3,05 $\mu$; $-C_6H_5$ 6,25 6,50 et 6,67 $\mu$.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{18}H_{20}N_2O_3$ | Calculé | C 69,29 | H 6,46 | N 8,98 % |
| (312) | Trouvé | " 69,13 | " 6,50 | " 9,10 % |

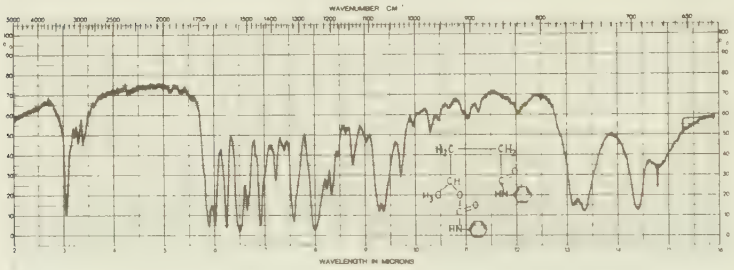



Figure 5a Spectre IR de Ie

Note

Toutes les substances marquées ont été préparées d'après le même mode opératoire que les composés analogues non marqués. On a fait au moins deux analyses d'$^{18}O$ pour chaque substrat.

1. 7. γ-Valérolactone II-[carbonyle-$^{18}$O]

Dans une poire on introduit 90 ml (5 moles) d'$H_2O$ enrichie par 1,89 at%-$^{18}$O en excès (DO: 0973)[1] et 30 g (300 mmoles; 28 ml) de II. On ajoute pour catalyser la réaction d'échange 3,5 ml d'$H_2SO_4$ conc. à 98% (d = 1,84), ce qui rend la solution environ 1N. On chauffe 24 heures à reflux; on extrait II-[carbonyle-$^{18}$O] à l'éther absolu dans un appareil selon Kutscher et Steudel; on sèche et on évapore le solvant sous vide. On distille la lactone marquée sous vide; 27 g (90% de la th.) de II-[carbonyle-$^{18}$O] PE: 87°-88°/15 Torr. On purifie 0,5 ml de lactone par chromatographie préparative en phase gazeuse afin d'en déterminer la teneur en traceur:

II-[carbonyle-$^{18}$O]: 1,37; 1,38 at%-$^{18}$O en excès (DO 0994; DO 0995)

$H_2{}^{18}O$: 1,89 at%-$^{18}$O avant le marquage (excès) (DO 0973)

" 1,67 " " après " " " (DO 1000)

---

1) Les désignations (DO ...) se réfèrent au rapport d'analyse d'$^{18}$O.

1. 8. 4-Hydroxyvaléramide Ia-[carbonyle-$^{18}$O]
(mode opératoire détaillé cf. 1. 1.)

Quantités utilisées: 12 g (120 mmoles; 11,2 ml) de II-[carbonyle-$^{18}$O]

150 ml de MeOH saturé en $NH_3$ à 0°

Rdt: 13,1 g (93,5% de la th.) de Ia-[carbonyle-$^{18}$O]; PF: 49°-50°

Teneur en traceur: 1,53; 1,46 at%-$^{18}$O en excès (DO 0996; DO 0997)

1. 9. 4-Hydroxyvaléranilide Ib-[carbonyle-$^{18}$O]
(mode opératoire détaillé cf. 1. 2.)

Quantités utilisées: 3,90 g (160 m.atg) de Mg

18,60 g (200 mmoles; 18 ml) d'aniline

7,25 g (72,5 mmoles; 6,8 ml) de II-[carbonyle-$^{18}$O]

Rdt: 6,50 g (50% de la th.) de Ib-[carbonyle-$^{18}$O] PF: 88°-89°;

teneur en traceur: 1,62 at%-$^{18}$O en excès (DO 1008; DO 1009)

1. 10. 4-Hydroxyvalérophénylhydrazide Ic-[carbonyle-$^{18}$O]
(mode opératoire détaillé cf. 1.3.)

Quantités utilisées: 3,80 g (38 mmoles; 3,5 ml) de II-[carbonyle-$^{18}$O]

6,20 g (57 mmoles; 5,65 ml) de phénylhydrazine

Rdt 4,75 g (66% de la th.) de Ic-[carbonyle-$^{18}$O]; PF: 75-76°

Teneur en traceur: identique à II-[carbonyle-$^{18}$O]

1. 11. 4-(N-phénylcarbamoyloxy)-valéramide Id-[carbonyle-$^{18}$O]
(mode opératoire détaillé cf.1. 5.)

Quantités utilisées: 4,70 g (40 mmoles) de Ia-[carbonyle-$^{18}$O]

5,35 g (45 mmoles; 4,90 ml) d'isocyanate de phényle

Rdt: 8,50 g (90% de la th.) de Id-[carbonyle-$^{18}$O]; PF: 120°-121°

Teneur en traceur: 1,63; 1,67 at%-$^{18}$O en excès (DO 1004; DO 1005)

1. 12. 4-(N-phénylcarbamoyloxy)-valéranilide Ie-[carbonyle-$^{18}$O]
(mode opératoire détaillé cf. 1. 6. )

Quantités utilisées: 3,2 g (16 mmoles) de Ib-[carbonyle-$^{18}$O]

2 g (17 mmoles; 1,85 ml) d'isocyanate de phényle

Rdt: 3,3o g ( 65% de la th.) de Ie-[carbonyle-$^{18}$O] PF: 126°

Teneur en traceur: 1,63 at%-$^{18}$O en excès (DO 1012; DO 1013)

1. 13. Lévulinate de sodium III-[carbonyle-$^{18}$O]

On dissout 25 g (219 mmoles) d'acide lévulique dans 200 ml d'eau; on ajoute quelques gouttes de phénolphtaléine; par l'intermédiaire d'une burette de 50 ml on ajoute une solution de NaOH 2N. Lorsque le point d'équivalence est atteint on évapore l'eau; on sèche le solide blanc sur du $P_2O_5$ sous vide;.30 g (100% de la th.) de III. Puis on dissout ces 30 g de III dans 90 ml d'$H_2O$ (5 moles)

enrichie par 1,65 at%-$^{18}O$ en excès. On laisse reposer la solution pendant une nuit à température ambiante. On évapore l'$H_2{}^{18}O$ sous vide et on la récupère dans une trape à gaz plongeant dans un mélange de neige carbonique, d'acétone et d'alcool. On sèche III-[carbonyle-$^{18}O$] sous vide sur du $P_2O_5$. Rdt: 30 g (100% de la th.)
Teneur en traceur: 1,53; 1,49 at%-$^{18}O$ en excès (DO 1038; DO 1039)
$H_2{}^{18}O$ après le marquage: 1,61 " " " " (DO 1047)

1. 14. Acide 4-oximinovalérique (IV)

On dissout 1 g (7,3 mmoles) de III-[carbonyle-$^{18}O$] dans 20 ml d'eau; on ajoute 0,7 g (10 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine. On laisse reposer 5 heures à température ambiante. On évapore l'eau presque à sec; on reprend par 50 ml d'éther et on filtre le NaCl formé. On évapore l'éther jusqu'à apparition des premiers cristaux. On ajoute 5 ml d'éther de pétrole et on refroidit le mélange à $0^o$ pendant 20 minutes. On filtre et on recristallise le solide dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole 1/1; 0,8 g (90% de la th.) de IV; PF: $95^o$-$96^o$; litt. [97]: $95^o$-$96^o$. Spectre IR (KBr) =N-OH 3,10 μ; >C=O 5,90 μ; >C=N- 6,01 μ; -COOH 3,39 à 4,05 μ.
Teneur en traceur: 0,01; 0,01 at%-$^{18}O$ en excès (DO 1044; DO 1045).

1. 15. γ-Valérolactone II-[alcoyle-$^{18}$O]

Dans un erlenmeyer on introduit 27 g (196 mmoles) de III-[carbonyle-$^{18}$O], 4g (105 mmoles) de $NaBH_4$ et 200 ml de THF absolu. On agite au moyen d'un agitateur magnétique et on chauffe à reflux durant 24 heures. On laisse refroidir et on acidifie par 300 ml d'$H_2SO_4$ 2N. On extrait à l'éther dans un appareil selon Kutscher et Steudel. On sèche le solvant sur du $Na_2SO_4$ contenant 0,5 g de $KHCO_3$ et on filtre; on évapore l'éther sous vide. On distille II-[alcoyle-$^{18}$O] sous vide; 16,60 g (85% de la th.) de II-[alcoyle-$^{18}$O]; PE: 78°-80°/10 Torr. Spectre IR ($CHCl_3$): >C=O 5,65 μ; $-CH_3$ 3,45 μ.
Teneur en traceur: 0,73 at%-$^{18}$O en excès (DO 1065; DO 1066).

1. 16. 4-Hydroxyvaléramide Ia-[alcoyle-$^{18}$O]
(mode opératoire détaillé cf. 1. 1.)

Quantités utilisées: 4,6 g (46 mmoles; 4,3 ml) de II-[alcoyle-$^{18}$O]
150 ml de MeOH absolu saturé en $NH_3$ à 0°
Rdt: 5,3o g (98% de la th.) de Ia-[alcoyle-$^{18}$O]; PF 48° à 50°
Teneur en traceur: 0,70; 0,83 at%-$^{18}$O en excès (DO 1067; DO 1080)

1. 17. 4-(N-phénylcarbamoyloxy)-valéramide Id-[alcoyle-$^{18}$O]
(mode opératoire détaillé cf. 1. 5.)

Quantités utilisées: 5,20 g (44 mmoles) de Ia-[alcoyle-$^{18}$O]
5,40 g (45 mmoles; 5 ml) d'isocyanate de phényle
Rdt: 9,5 g (90% dela th.) de II-[alcoyle-$^{18}$O]; PF: 121°122°
Teneur en traceur 0,89; 0,91 at%-$^{18}$O en excès (DO 1068; DO 1069; DO 1081).

2. Synthèses à partir de l'allylacétone (V)

2. 1. 5-Hexène-2-ol (VI)

Dans une poire , munie d'un réfrigérant, on introduit une solution de 19,60 g (200 mmoles; 23,15 ml) de V dans 100 ml de MeOH absolu. Par le haut du réfrigérant, on ajoute par petites portions (environ 0,5 g toutes les 10 minutes) 4 g (105 mmoles) de $NaBH_4$. On garde un bain d'eau froide à côté du ballon pour le refroidir si la réaction devient trop violente. On observe un fort dégagement gazeux. Lorsque la réaction se calme on chauffe à reflux

pendant deux heures et demie. On distille le MeOH. On refroidit le mélange dans un bain d'eau glacée. On y ajoute avec précaution 120 ml d'$H_2SO_4$ 2N. On obtient deux phases, mais on extrait le tout à l'éther dans un extracteur continu. On sèche sur $Na_2SO_4$. On distille l'éther puis le produit désiré; 15 g (75% de la th.) de VI; PE: 137° -139°; litt.[98]: 138°-139°.

Spectre IR ($CHCl_3$): -OH 2,79 et 2,90 μ; $-CH_3$ 3,40 μ; >C=C< 6,10 μ.

Spectre RMN

| τ (ppm) | Groupes | Type de signal | Intégration |
|---|---|---|---|
| 8,88 | $-CH_3$ | doublet | 3 |
| 7,70 à 8,81 | $-CH_2-CH_2-$ | multiplet | 4 |
| 6,88 | -OH | singlet | 1 |
| 6,28 | $-O-\overset{|}{C}H$ | sextet | 1 |
| 4,81 à 5,58 | $=CH_2$ | multiplet | 2 |
| 3,86 à 4,51 | $=\overset{|}{C}H$ | " | 1 |

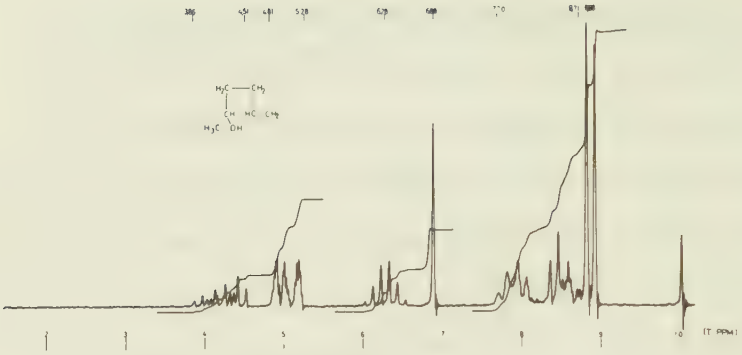


Figure 6: Spectre RMN de VI

2. 2. 2-(N-phénylcarbamoyloxy)-5-hexène (VII)

On mélange 2,41 g (20,3 mmoles; 2,20 ml) d'isocyanate de phényle et 2 g (20 mmoles; 2,40 ml) de VI. On chauffe à 70° pendant 10 minutes et on laisse la réaction se poursuivre d'elle-même. Après 30 minutes on chauffe à 110° durant une demi-heure; on laisse refroidir et on distille le liquide sous vide; 3,20 g (73% de la th.) de VII; PE: 170°-172°/12 Torr, 139°/0,5 Torr; $n_D^{20}$: 1,5258. Le produit cristallise au frigidaire: PF: 33°-36°.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{13}H_{17}NO_2$ | Calculé | C 71,21 | H 7,81 | N 6,39 % |
| (219,28) | Trouvé | " 71,28 | " 7,90 | " 6,51 % |

Spectre IR ($CHCl_3$): >C=O 5,90 μ; =NH 2,92; >C=C< 6,10 μ; $-C_6H_5$ 6,25 et 6,60 μ; $-CH_3$ 3,40 μ.

Spectre RMN

| $\tau$ (ppm) | Groupes | Type de signal | Intégration |
|---|---|---|---|
| 8,78 | $-CH_3$ | doublet | 3 |
| 7,73 à 8,63 | $-CH_2-CH_2-$ | multiplet | 4 |
| 4,85 à 5,30 | $=CH_2$ et $-\overset{|}{O}\overset{|}{C}H$ | " | 3 |
| 3,93 à 4,55 | $=\overset{|}{C}H$ | " | 1 |
| 2,55 à 3,17 | $-NHC_6H_5$ | " | 6 |

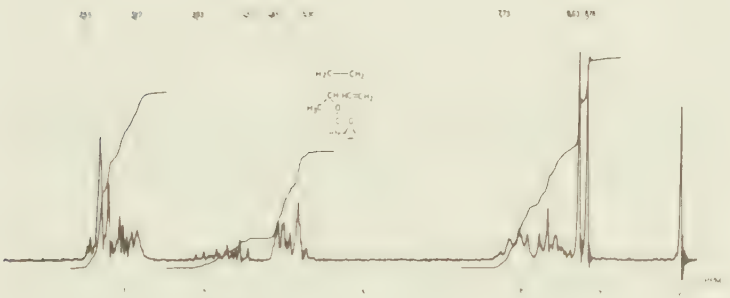


Figure 7: Spectre RMN de VII

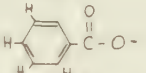
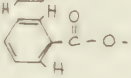
2. 3. 2-Benzoyloxy-5-hexène (VIII)

On mélange 2 g (20 mmoles; 2,40 ml) de VI et 1,67 g (20,8 mmoles; 1,70 ml) de pyridine; on ajoute lentement à température ambiante 2,81 g (20 mmoles; 2,32 ml) de chlorure de benzoyle. Le chlorhydrate de pyridine précipite. Lorsque la réaction exothermique est terminée, on chauffe pendant 30 minutes à 100°. On ajoute 100 ml d'eau. Le précipité se dissout et on obtient deux phases. On extrait le mélange par trois portions de 50 ml d'éther. On lave ce dernier successivement avec trois fois 20 ml d'HCl conc., deux fois 20 ml de $Na_2CO_3$ 2N et deux fois 20 ml d'eau. On sèche sur $MgSO_4$. On évapore l'éther et on distille le résidu sous vide; 3,15 g (77% de la th.) de VIII; PE: 133°-134°/12 Torr; $n_D^{20}$: 1,5012

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| $C_{13}H_{16}O_2$ | Calculé | C | 76,43 | H | 7,90 % |
| (204,27) | Trouvé | " | 76,26 | " | 7,82 % |

Spectre IR ($CHCl_3$): >C=O 5,85 μ; >C=C< 6,10 μ; $-C_6H_5$ 6,25 et 6,67 μ; $-CH_3$ et $-CH_2-$ 3,25 et 3,40 μ.

Spectre RMN

| $\tau$ (ppm) | Groupes | Type de signal | Intégration |
|---|---|---|---|
| 8,68 | $-CH_3$ | doublet | 3 |
| 7,65 à 8,48 | $-CH_2-CH_2-$ | multiplet | 4 |
| 5,11 à 5,19 | $-OCH$ | " | 1 |
| 4,70 à 4,98 | $=CH_2$ | " | 2 |
| 4,35 à 4,50 | $=CH$ | " | 1 |
| 2,41 à 2,83 |  | " | 3 |
| 1,88 à 2,12 |  | " | 2 |

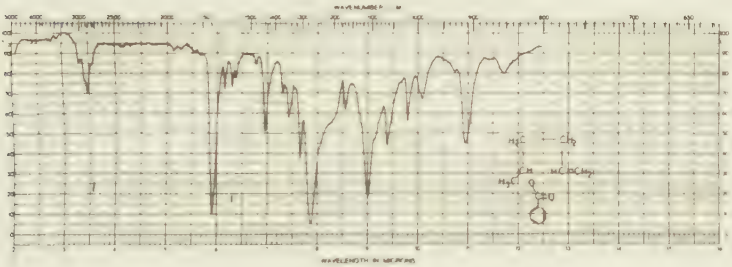


Figure 8: Spectre IR de VIII

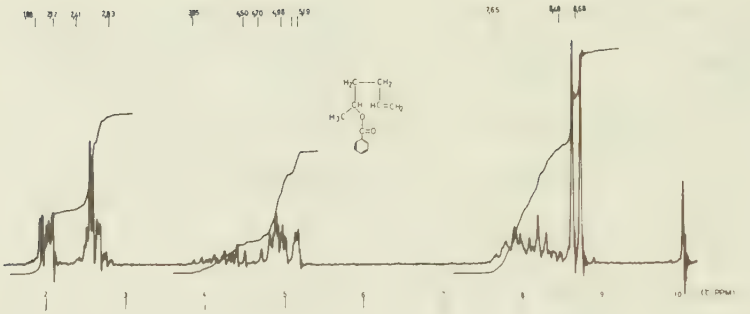


Figure 9: Spectre RMN de VIII

2. 4. Acide 4-benzoyloxyvalérique (Ih)

On dissout dans un bécher 9,20 g (40 mmoles) de $KIO_4$ dans 400 ml d'eau en chauffant à 90°. On laisse descendre la température à 50° et on ajoute une solution de 4,08 g (20 mmoles) de VIII dans 300 ml d'acétone stabilisée sur $KMnO_4$ et 5 ml de $KHCO_3$ à 10%. Par une ampoule à brome on laisse couler lentement une solution de 3,20 g (20 mmoles) de $KMnO_4$ dans 250 ml d'eau. La solution se trouble ($MnO_2$), mais elle reste de coloration violette, pendant 30 minutes. Lorsque la coloration a disparu on ajoute encore 3,20 g (20 mmoles) de $KMnO_4$ en cristaux. On abandonne le mélange 18 heures à température ambiante. La solution reste violette.

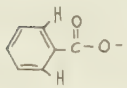
On observe un abondant précipité de $MnO_2$. On réduit l'excès de $KMnO_4$ et le $MnO_2$ par adjonction de 100 à 150 g de $NaHSO_3$ solide. On concentre la solution à 400 ml environ. On extrait par quatre portions de 50 ml de $CHCl_3$. On sèche sur $CaCl_2$. On évapore. On obtient une huile qui se solidifie au frigidaire. On dissout dans 200 ml d'éther et on extrait l'acide Ih par deux portions de 100 ml de $KHCO_3$ à 10%. On acidifie la solution de bicarbonate par de l'HCL 2N et on réextrait Ih par quatre portions de 50 ml de $CHCl_3$. On sèche sur $CaCl_2$ et on évapore sous vide. Le résidu huileux est séché sous vide en présence de paraffine. La masse cristalline blanche est recritallisée dans 50 ml d'éther de pétrole; 3,15 g (71% de la th.) de Ih; PF: 54°-56°.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{12}H_{14}O_4$ (222,24) | Calculé | C 64,83 | H 6,35 % |
| | Trouvé | " 64,84 | " 6,31 % |

Spectre IR ($CHCl_3$): -COOH 3,33 à 4,10 μ; >C=O 5,85 μ; $-C_6H_5$ 6,25 et 6,70 μ.

Spectre RMN

| τ (ppm) | Groupes | Type de signal | Intégration |
|---|---|---|---|
| 8,68 | $-CH_3$ | doublet | 3 |
| 7,39 à 8,25 | $-CH_2-CH_2-$ | multiplet | 4 |
| 4,58 à 5,08 | -OCH | " | 1 |
| 2,40 à 2,73 | | " | 3 |

| $\tau$ (ppm) | Groupes | Type de signal | Intégration |
|---|---|---|---|
| 1,82 à 2,08 |  | multiplet | 2 |
| -1,15 | -OH | singlet | 1 |

Un premier essai de préparation de Ih a abouti à l'isolation de l'aldéhyde 4-benzoyloxyvalérique avec un rendement de 62% par rapport au produit de départ. Cet aldéhyde a été mis en évidence par:

- le test de Tollens (miroir d'argent)
- l'acide sulfureux dans de la fuchsine ( coloration violette)
- $n_D^{20}$ : 1,5108; litt. [95] : $n_D^{18,1}$ : 1,5110
- PE : 163°-164°/14 Torr; litt. [95] : 133°-136°/4 Torr
- le spectre IR ($CHCl_3$): aldéhyde-CH 3,55 à 3,68 µ; >C=O 5,83 µ; $-CH_3$ 3,42 µ; $-C_6H_5$ 6,25 et 6,67 µ.

Cet aldéhyde s'oxyde en acide Ih par l'intermédiaire de $KMnO_4$ dissous dans un mélange d'acétone stabilisée et d'eau (3/2).

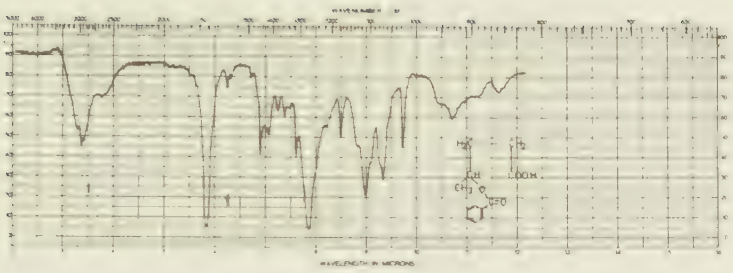


Figure 10: Spectre IR de Ih

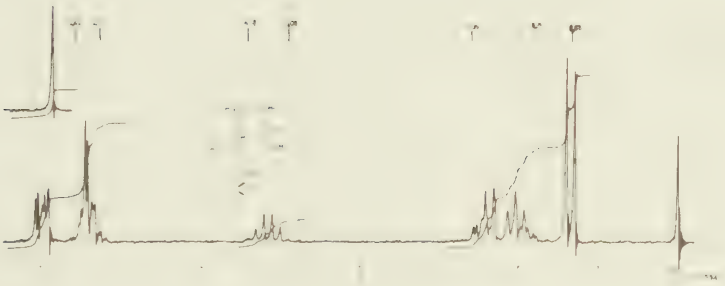


Figure 11: Spectre RMN de Ih

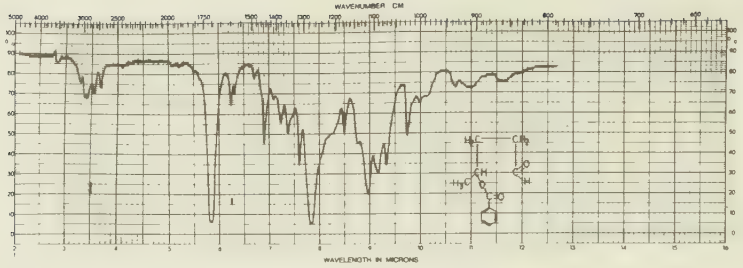



Figure 12: Spectre IR de l'aldéhyde 4-benzoyloxy-valérique

2. 5. Acide 4-(N-phénylcarbamoyloxy)-valérique (Ig)

Le mode opératoire est le même que pour l'acide Ih.

Quantités utilisées: 6,45 g (28 mmoles) de $KIO_4$

3 g (14 mmoles) de VII

2 fois 2,22 g (2 x 14 mmoles) de $KMnO_4$

100 g de $NaHSO_3$

Ig est recristallisé dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole 1/5; 2,65 g (80% de la th.) de Ig; PF: 82°-82,5°.

Spectre IR ($CHCl_3$): >C=O 5,79 et 5,85 μ; =NH 2,92 μ; -COOH 3,29 à 4,25 μ; $-C_6H_5$ 6,25 et 6,60 μ; -OH 2,85 μ.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{12}H_{15}NO_4$ | Calculé | C 60,75 | H 6,37 | N 5,91 % |
| (237,26) | Trouvé | " 60,99 | " 6,44 | " 6,01 % |

Spectre RMN

| τ (ppm) | Groupes | Type de signal | Intégration |
|---|---|---|---|
| 8,77 | $-CH_3$ | doublet | 3 |
| 7,50 à 8,25 | $-CH_2-CH_2-$ | multiplet | 4 |
| 4,85 à 5,28 | -OCH | " | 1 |
| 2,60 à 3,08 | $-NHC_6H_5$ | " | 6 |
| -0,5 | -OH | singlet | 1 |

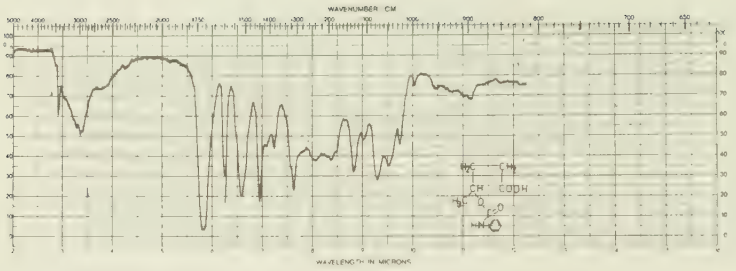



Figure 13 Spectre IR de Ig

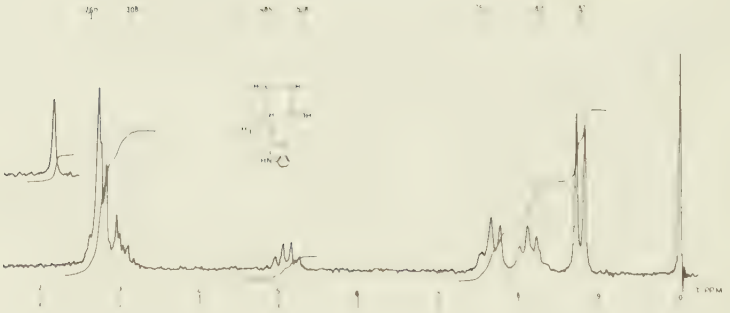


Figure 14 Spectre RMN de Ig

2. 6. 4-Benzoyloxyvaléramide (Ii)

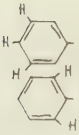
On dissout 1,55 g (7mmoles) de Ih dans 20 ml de benzène absolu. On ajoute 4,92 g (41 mmoles; 3 ml) de $SOCl_2$. On chauffe à 50° durant une heure, puis à reflux pendant une nuit; on refroidit ; on évapore l'excès de $SOCl_2$ et on ajoute 30 ml de benzène absolu, puis 50 ml de $NH_3$ conc. à 0°. Il se forme un précipité de $NH_4Cl$. On lave la phase benzénique avec 2o ml d'HCl conc. et 20 ml de $KHCO_3$ à 10%. On sèche sur $CaCl_2$. On évapore sous vide. On isole un précipité blanc qu'on recristallise dans 5 ml de $CHCl_3$ et un mélange de 20 ml d'éther et d'éther de pétrole 1/1; 1,25 g(80% de la th.) de Ii; PF: 112°-114°. On peut également recristalliser dans un mélange d'EtOH et d'eau 1/1.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{12}H_{15}NO_3$ | Calculé | C 65,13 | H 6,83 | N 6,33 % |
| (221,26) | Trouvé | " 65,09 | " 6,92 | " 6,32 % |

Spectre IR ($CHCl_3$): >C=O 5,87 et 5,98 μ; $-NH_2$ 2,87 et 2,95 μ; $-CH_3$ 3,45 μ; $-C_6H_5$ 6,29 et 6,69 μ.

Spectre RMN

| τ (ppm) | Groupes | Type de signal | Intégration |
|---|---|---|---|
| 8,70 | $-CH_3$ | doublet | 3 |
| 7,62 à 8,20 | $-CH_2-CH_2-$ | multiplet | 4 |
| 4,60 à 5,13 | -OCH | " | 1 |
| 3,39 | $-NH_2$ | singlet | 2 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 2,5o à 2,75 |  | multiplet | 3 |
| 1,83 à 2,13 | | " | 2 |

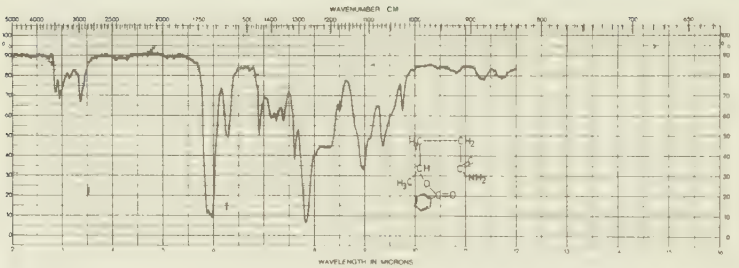



Figure 15 Spectre IR de Ii

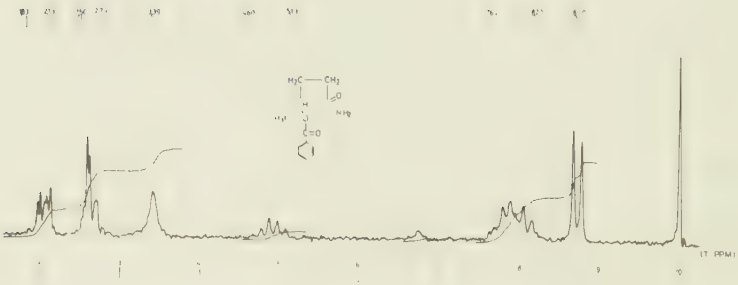



Figure 16 Spectre RMN de Ii

2. 7. 5-Hexène-2-one V-[carbonyle-$^{18}$O]

Dans un ballon on mélange 50 g (49,7 mmoles; 59 ml) de V, 75 ml d'$H_2O$ enrichie par 1,96 at% -$^{18}$O en exès, 300 ml de THF absolu et 3 ml d'$H_2SO_4$ conc. à 98% (d=1,84). On agite le mélange hétérogène pendant six jours. On extrait à l'éther absolu dans une extracteur continu. On sèche l'éther sur $Na_2SO_4$ et on distille les solvants à pression normale. On distille la V-[carbonyle-$^{18}$O] ; 47 g (94% de la th.) de V-[carbonyle-$^{18}$O] ; PE: 124°-125°; litt.[99] : 129,5°.

Teneur en traceur : 1,63; 1,62 at%-$^{18}$O en excès (DO 1386; DO 1387)

$H_2{}^{18}O$ après le marquage 1,76 at%-$^{18}$O en excès (DO 1397)

2. 8. 5-Hexène-2-ol VI-$^{18}$O
(mode opératoire détaillé cf. 2. 1.)

Quantités utilisées : 41 g (420 mmoles; 48,5 ml) de V-[carbonyle-$^{18}$O]

10 g de $NaBH_4$ (26 mmoles)

250 ml de THF anhydre au lieu du MeOH. Le $NaBH_4$ est ajouté en une seule portion. La durée du reflux est de trois heures. On distille le THF et VI-$^{18}$O sur une colonne de Widmer. PE: 136°-139°.

Rdt. : 32 g. (74% de la th.) de VI-$^{18}$O.

Teneur en traceur: 0,98 at%-$^{18}$O en excès (DO 1421).

2. 9. 2-(N-phénylcarbamoyloxy)-5-hexène VII-[alcoyle-$^{18}$O]
(mode opératoire détaillé cf. 2.2.)

Quantités utilisées: 5 g (50 mmoles; 6 ml) de VI-$^{18}$O

6 g ( 50,5 mmoles; 5,5 ml) d'isocyanate de phényle.

PE: 138°-140°/0,5 Torr. Rdt.: 9,8 g (90% de la th.) de

VII-[alcoyle-$^{18}$O].

Teneur en traceur: 1,26; 1,34 at%-$^{18}$O en excès (DO 1424;DO 1425)

2. 10. 2-Benzoyloxy-5-hexène VIII-[alcoyle-$^{18}$O]
(mode opératoire détaillé cf. 2. 3.)

Quantités utilisées: 10 g (100 mmoles; 12 ml) de VI-$^{18}$O

8,35 g (104 mmoles; 8,5 ml) de pyridine

14,50 g ( 100 mmoles; 11,6 ml) de chlorure de benzoyle

Rdt. 18 g (88% de la th.) de VII-[alcoyle-$^{18}$O]

PE: 134°-135°/13 Torr

Teneur en traceur: 1,18; 1,20 at%-$^{18}$O en excès (DO 1422; DO 1423)

2. 11. Acide 4-(N-phénylcarbamoyloxy)-valérique Ig-[alcoyle-$^{18}$O]
(mode opératoire détaillé.cf.2. 5.)

Quantités utilisées: 6 g ( 27,5 mmoles) de VII-[alcoyle-$^{18}$O],

12,90 g (56 mmoles) de $KIO_4$ dans 400 ml d'eau.

5 ml de $KHCO_3$ à 10%; 2 fois 4,4 g ( 28 mmoles) de $KMnO_4$

300 ml d'acétone stabilisée

Rdt.: 5,55 g (85% de la.th.) de Ig-[alcoyle-$^{18}$O]; PF: 83°

Teneur en traceur: 1,28; 1,28 at%-$^{18}$O en excès (DO 1438; DO 1439).

2. 12. Acide 4-benzoyloxyvalérique Ih-[alcoyle-$^{18}$O]
(mode opératoire détaillé cf. 2. 4.)

Quantités utilisées : lo g ( 48 mmoles) de VIII-[alcoyle-$^{18}$O]

22,2 g (96 mmoles) de $KIO_4$ dans 800 ml d'eau

2 fois 7,6 g (48 mmoles) de $KMnO_4$

600 ml d'acétone stabilisée

Rdt.: 8,8 g (82% de la th.) de Ih-[alcoyle-$^{18}$O] ; PF: 55°-56°

Teneur en traceur: 1,24; 1,28 at%-$^{18}$O en excès. (DO 1336; DO 1337)

2. 13. 4-Benzoyloxyvaléramide Ii-[alcoyle-$^{18}$O]
(mode opératoire détaillé cf. 2. 6.)

Quantités utilisées : 4 g (17,8 mmoles) de Ih-[alcoyle-$^{18}$O], 3 g (25 mmoles) (5 ml) de $SOCl_2$; 20 ml de benzène anhydre
Rdt.: 2,90 g (75% de la th.) de Ii-[alcoyle-$^{18}$O]; PF: 113°-115°
Teneur en traceur: 1,17; 1,08 at%-$^{18}$O en excès (DO 1446; DO 1447)

3. Synthèses à partir de l'acide allylacétique

3. 1. Allylmalonate de diéthyle

Dans un ballon à quatre cols muni d'un réfrigérant, d'une boule à brome et d'un agitateur mécanique on introduit 200 ml d'EtOH absolu, puis avec précaution 18,40 g (803 m.atg) de sodium. Lorsque la formation de l'alcoolate est complète, on introduit lentement 128 g ( 800 mmoles; 121,2 ml) de malonate de diéthyle. Il se forme une suspension blanche. On chauffe le mélange au bain-marie bouillant et on ajoute lentement 100 g (825 mmoles; 7,15 ml) de bromure d'allyle. On chauffe à reflux durant deux heures. Le NaBr précipite. On dilue avec

de l'eau jusqu'à dissolution complète de ce dernier. On extrait par 5 portions de 100 ml d'éther. Les extraits éthérés sont lavés avec 200 ml d'eau saturée par du NaCl et séchés sur $CaCl_2$. On filtre et on évapore le solvant sous vide. On distille l'allylmalonate de diéthyle sous vide; 112,5 g (70% de la th.) PE: 115°-125°/16 Torr; litt.[61] 116°-124°/20 Torr.

3. 2. Acide allylmalonique

On introduit dans un ballon 112,5 g (560 mmoles; 111 ml) d'allymalonate de diéthyle et une solution de 160 g (2,85 moles) de KOH dans 220 ml d'eau. On chauffe à reflux jusqu'à ce qu'on obtienne une couche homogène. On refroidit. On ajoute de l'HCl concentré par petites portions jusqu'à ce que la solution soit nettement acide. On extrait l'acide allylmalonique à l'éther dans un extracteur continu. Après séchage et évaporation de l'éther on refroidit le résidu à 0°; l'acide allylmalonique cristallise. PF: 100°-106°; litt.[100] 103°-105°. Rdt.: 64,5 g (80% de la th.).

3.3. Acide allylacétique (IX)

On décarboxyle 64,5 g (448 mmoles) d'acide allylmalonique en le chauffant à 180°-200° pendant 6 heures à pression normale. On contrôle la fin de la réaction en entraînant le $CO_2$ par un courant d'azote qu'on fait barboter dans de l'eau de baryte saturée. L'acide allylacétique est distillé sous vide. On recueille deux fractions dont les spectres IR sont identiques; 30 g (67% de la th.) de IX.

PE: 84°-90°/12 Torr et 104°-110°/12 Torr; litt. [100] 91°-92°/17 Torr.

Spectre IR ($CHCl_3$): >C=O 5,85 μ; >C=C< 6,10 μ; -OH 2,82 μ; -COOH 3,25 à 4,20 μ.

Spectre RMN

| τ(ppm) | Groupes | Type de signal | Intégration |
|---|---|---|---|
| 7,60 à 7,95 | $-CH_2-CH_2-$ | multiplet | 4 |
| 4,87 à 5,17 | $=CH_2$ | " | 2 |
| 3,88 à 4,58 | $=CH$ | " | 2 |
| -1,15 | -OH | singlet | 1 |

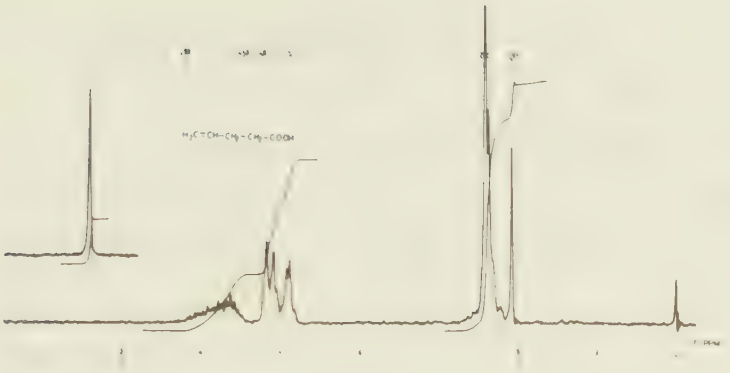


Figure 17 Spectre RMN de IX

3. 4. Acide 4-bromovalérique (Ij)

On sature à $0^{o}$ 10 g (100 mmoles; 10,40 ml) de IX par de l'HBr gazeux, sec, obtenu par combustion de brome et d'hydrogène passant dans un four à $520^{o}$ et sur du $P_2O_5$.[94]. Après 6 heures de saturation on ferme hermétiquement le flacon et on le laisse reposer à température ambiante durant une nuit. Puis on chauffe graduellement le mélange de $30^{o}$ à $100^{o}$ (une heure et demie). On sature à nouveau à $0^{o}$ par de l'HBr gazeux, sec, pendant 3 heures et on chauffe de la même manière. On distille l'acide 4-bromovalérique sous vide; 9,90 g (55% de la th.) de Ij.

PE: 120°-123°/14 Torr; litt.[46]113°/7,4 Torr.

Spectre IR ($CHCl_3$): on reconnait les mêmes absorptions que pour l'acide allylacétique sauf celle à 6,10 $\mu$ ( $>C=C<$ ).

Spectre RMN

| $\tau$ (ppm) | Groupes | Type de signal | Intégration |
|---|---|---|---|
| 8,25 | $-CH_3$ | doublet | 3 |
| 7,27 à 8,07 | $-CH_2-CH_2-$ | multiplet | 4 |
| 5,58 à 6,11 | -CH | " | 1 |
| -1,10 | -OH | singlet | 1 |

En saturant de la $\gamma$-valérolactone par le même procédé on obtient Ij, mais le rendement n'est que de 27% de la th. [63].

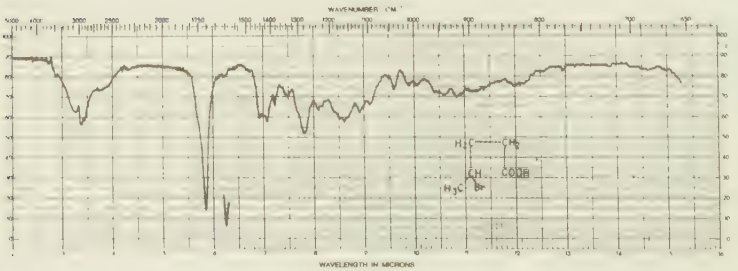



Figure 17a Spectre IR de Ij

3. 5. 4-Bromovalérate de méthyle (Ik)

On dissout 2,35 g (13 mmoles) de Ij dans 300 ml d'éther absolu. On ajoute 100 ml d'une solution éthérée contenant 2,65 à 2,85 g (63 à 68 mmoles) de $CH_2N_2$[96]; on abandonne à température ambiante pendant une heure. On détruit l'excès de $CH_2N_2$ par de l'HCOOH (virage du jaune à l'incolore). On sèche l'éther et on l'évapore. On distille l'ester sous vide; 2,48 g (98% de la th.) de Ik. PE: 78°-79°/14 Torr. Spectre IR ($CHCl_3$): >C=O 5,78 μ; $-CH_3$ 3,40 μ.

| | | | |
|---|---|---|---|
| $C_6H_{11}BrO_2$ | Calculé | C 36,94 | H 5,69 % |
| (195,07) | Trouvé | " 37,04 | " 5,72 % |

On a dosé le brome après hydrolyse par titrage potentiométrique au moyen d'$AgNO_3$ 0,1N.

| | | |
|---|---|---|
| Calculé | Br | 40,96 % |
| Trouvé | " | 40,52 % |

Spectre RMN

| τ (ppm) | Groupes | Type de signal | Intégration |
|---|---|---|---|
| 8,27 | $-CH_3$ | doublet | 3 |
| 7,39 à 8,08 | $-CH_2-CH_2-$ | multiplet | 4 |
| 6,37 | $-O-CH_3$ | singlet | 3 |
| 5,58 à 6,13 | $-\overset{\overset{Br}{\vert}}{C}-H$ | multiplet | 1 |

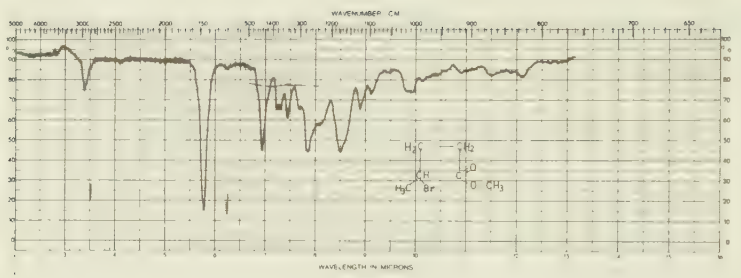



Figure 18 Spectre IR de Ik

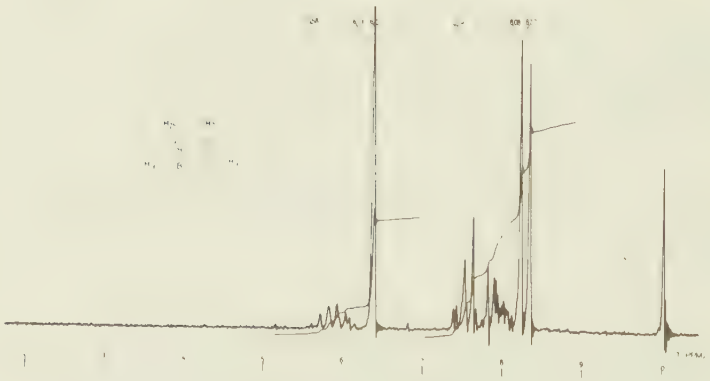


Figure 19 Spectre RMN de Ik

3. 6. 4-Bromovaléranilide (Il)

Dans un ballon muni d'un réfrigérant protégé par un tube à $CaCl_2$, on mélange 5,43 g ( 30 mmoles ) de Ij et 4,92 g (41 mmoles; 3 ml) de $SOCl_2$. On chauffe à 50°-60° jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement d'HCl. On évapore le $SOCl_2$ en excès sous vide. On ajoute 4o ml d'éther et on refroidit à 0°. On ajoute ensuite, par petites portions, une solution froide de 7,45 g (80 mmoles; 7,25 ml) d'aniline dans 2o ml d'éther. On agite à la main et on laisse reposer pourun quart d'heure. On lave l'éther successivement avec trois portions de 50 ml d'HCl 2N, 2 portions de 20 ml de $KHCO_3$ à 10% et 2 portions de 25 ml d'eau. Après séchage et évaporation de l'éther on obtient des aiguilles blanches qu'on recristallise dans un mélange de $CHCl_3$ et d'éther de pétrole 1/4; 5,60 g (71 % de la th.) de Il; PF: 83,5°.

Spectre IR ( $CHCl_3$ ): >C=O 5,93 μ; -NH 2,94 et 3,04 μ; $-CH_3$ 3,39 μ; $-C_6H_5$ 6,25 et 6,67 μ.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{11}H_{14}BrNO$ | Calculé | C 51,58 | H 5,51 | N 5,47 % |
| (256,16) | Trouvé | " 51,71 | " 5,71 | " 5,56 % |

Le % Br a été déterminé après hydrolyse par titrage potentiométrique au moyen d'$AgNO_3$ 0,1N. Calculé Br 30,99 %

Trouvé " 31,20 %

Spectre RMN

| $\tau$ (ppm) | Groupes | Type de signal | Intégration |
|---|---|---|---|
| 8,35 | $-CH_3$ | doublet | 3 |
| 7,35 à 8,06 | $-CH_2-CH_2-$ | multiplet | 4 |
| 5,66 à 6,2o | -CHBr | " | 1 |
| 2,45 à 3,33 | $-C_6H_5$ | " | 5 |
| 1,35 | -NH- | singlet | 1 |

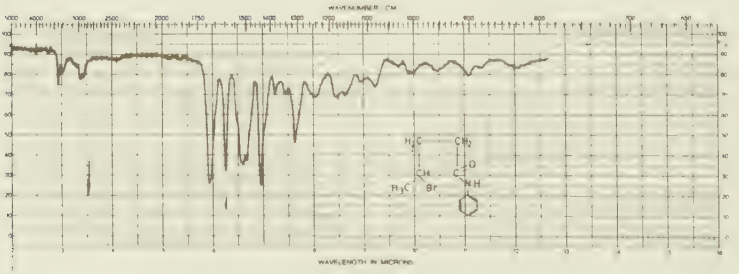


Figure 20 Spectre IR de I1

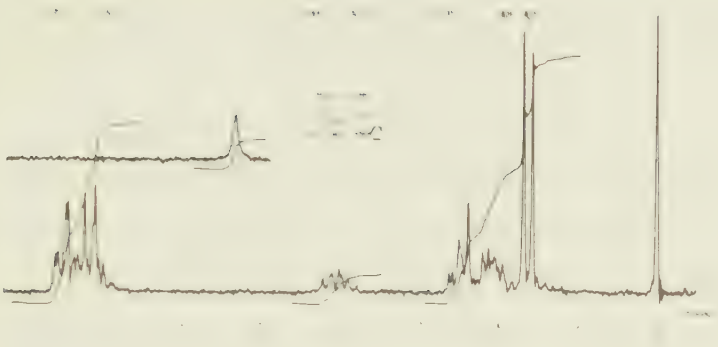


Figure 31 Spectre RMN de II

3. 7. Acide allylacétique IX-[bis-$^{18}$O]

Dans un ballon on introduit 22,60 g (226 mmoles; 23 ml) d'acide allylacétique, 70 ml (3,9 moles) d'$H_2O$ enrichie par 1,82 at%-$^{18}$O en excès, 550 ml de THF anhydre et 1 ml d'$H_2SO_4$ concentré à 98% (d=1,84). On agite la solution pendant une semaine à température ambiante. On évapore le THF sous vide et on extrait la solution à l'éther absolu dans un extracteur continu. L'éther est séché et évaporé sous vide. On distille l'acide allylacétique sous vide; 20 g (89% de la th.) de IX-[bis-$^{18}$O]; PE: 100°-105°/15 Torr. Teneur en traceur: 1,40; 1,39 at%-$^{18}$O en excès. (DO 1384; DO 1385) $H_2{}^{18}O$ après le marquage; 1,68 at%-$^{18}$O en excès. (DO 1380)

3. 8. Acide 4-bromovalérique Ij-[bis-$^{18}$O]
(mode opératoire détaillé cf. 3. 4.)

Quantités utilisées: 10 g (100 mmoles; 10,2 ml) de IX-[bis-$^{18}$O]

HBr gazeux ( 6 heures de saturation )

Rdt.: 9 g (50% de la th.) de Ij-[bis-$^{18}$O]; PE: 123°-125°/14 Torr.

Teneur en traceur: 1,38; 1,40 at%-$^{18}$O en excès. (DO 1400; DO 1401)

3. 9. 4-Bromovalérate de méthyle Ik-[bis-$^{18}$O]
(mode opératoire détaillé cf. 3. 5.)

Quantités utilisées: 3,60 g (20 mmoles) de Ij-[bis-$^{18}$O]

100 ml d'une solution éthérée absolue de 2,65 à 2,85 g (63 à 68 mmoles)

de $CH_2N_2$. Rdt.: 3,50 g (90% de la th.) de Ik-[bis-$^{18}$O];

PE: 77°-79°/14 Torr

Teneur en traceur: 1,41; 1,41 at%-$^{18}$O en excès. (DO 1404;DO 1405)

3. 10. 4-Bromovaléranilide Il-[carbonyle-$^{18}$O]
(mode opératoire détaillé cf. 3. 6.)

Quantités utilisées: 2,80 g (15 mmoles) de Ij-[bis-$^{18}$O]

2,95 g (25 mmoles; 1,8 ml) de $SOCl_2$; 3,78 g (40,5 mmoles; 3,70 ml)

d'aniline; Rdt.: 3 g (75% de la th.) de Il-[carbonyle-$^{18}$O]; PF:83°-84°

Teneur en traceur: 1,29; 1,35 at%-$^{18}$O en excès. (DO 1402; DO 1403)

4. Hydrolyse acide des substrats

Toutes les hydrolyses ont été effectuées d'abord avec les mêmes substances sans traceur afin de déterminer le rendement en γ-valérolactone (II). Dans le mode opératoire, le rendement se rapporte aux hydrolyses des substances contenant l'$^{18}O$. Dans les deux cas les conditions de réaction étaient rigoureusement identiques.

Toutes les hydrolyses ont été effectuées en utilisant de l'$H_2SO_4$ comme catalyseur et en chauffant le mélange réactionnel à reflux. La durée du chauffage, la température du bain d'huile et la normalité en $H_2SO_4$ sont indiquées dans les modes opératoires schématisés. Les γ-valérolactones ont été isolés d'après la méthode générale décrite ci-après.

4. 1. Mise en évidence de la γ-valérolactone [67]

Sur une plaque en porcelaine à cavités on dépose quelques gouttes de la solution contenant la lactone. On ajoute un mélange aliquote de NaOH à 12,50% dans du méthanol et de $NH_2OH \cdot HCl$ à 5% dans du méthanol. Par adjonction de deux gouttes de $CH_3COOH$ glacial et de deux gouttes de $FeCl_3$ à 1o% dans de l'eau on obtient une coloration brune après 2 à 5 minutes.

4. 2. Isolation des diverses γ-valérolactones obtenues par hydrolyse acide des substances marquées

L'hydrolysat contenant la lactone est extrait dans un appareil selon Kutscher et Steudel à l'éther. La solution éthérée est traitée par un excès de $KHCO_3$ solide pendant 24 heures dans les cas où l'acide acétique a servi de solvant. Après filtration, on sèche l'éther sur $Na_2SO_4$. On filtre et on évapore. On isole la γ-valérolactone se trouvant dans le résidu par chromatographie préparative en phase gazeuse à l'aide d'un appareil "Beckman GC 2": colonne: 150/1,2 cm (tube droit); phase fixe: mélange à volume égaux de poudre de pyrex ("Kirchner 9493/23a") et de terre silicée ("Merck 9696") imprégnée de 20% (p/p) de polyéthylèneglycol 4000 ("Fluka P 56922"); phase mobile: $H_2$, pression d'entrée: 2 à 3 atmosphères; température de la colonne: $160^{\circ}$-$180^{\circ}$; chauffage accessoire d'entrée: 40 secondes; détecteur (catharomètre) 180 mA; volume injecté: 0,5 à 1 ml de substance brute. La lactone II est récoltée à $0^{\circ}$ à la sortie de la colonne. Une chromatographie "test" avec 0,5 ml de II pure a révélé qu'on récupérait 90% du produit engagé. Le temps de rétention pour II varie de 11 à 17 minutes suivant la température de la colonne et la pression d'$H_2$ utilisée.

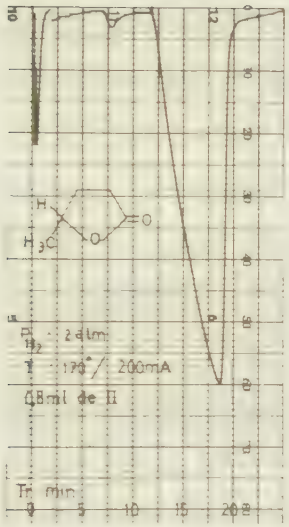



Figure 22 Chromatogramme en phase gazeuse de la lactoneII

4. 3. Hydrolyse de la 4-hydroxyvaléramide Ia-[alcoyle-$^{18}$O]

Quantités utilisées: 1,2 g (10,25 mmoles) de Ia-[alcoyle-$^{18}$O]

50 ml d'$H_2SO_4$ 1N; chauffage 12 heures à 125°

Rdt. : 58% de la th. en γ-valérolactone II-[alcoyle-$^{18}$O]

Teneur en traceur: 0,82 ; 0,82 at%-$^{18}$O en excès (DO 1248; DO 1249).

4. 4. Hydrolyse de la 4-hydroxyvaléramide Ia-[carbonyle-$^{18}O$]

Quantités utilisées : 4,2o g (35 mmoles) de Ia-[carbonyle-$^{18}O$]

200 ml d'$H_2SO_4$ 1N; chauffage 12 heures à 135°-140°

Rdt. : 86% de la th. en γ-valérolactone

Teneur en traceur: 0,01; 0,008 at%-$^{18}O$ en excès (DO 0998; DO 0999).

4. 5. Hydrolyse de la 4-hydroxyvalérophénylhydrazide Ic-[carbonyle-$^{18}O$]

Quantités utilisées: 3,7o (18 mmoles) de Ic-[carbonyle-$^{18}O$]

130 ml d'$H_2SO_4$ 1,5N; 30 ml de $CH_3COOH$; chauffage 12 heures à 160°-170°

Rdt. : 95% de la th. en γ-valérolactone

Teneur en traceur: 0,022; 0,006 at%-$^{18}O$ en excès (DO 1020; DO 1021).

4. 6. Hydrolyse de la 4-hydroxyvaléranilide Ib-[carbonyle-$^{18}O$]

Quantités utilisées: 3 g (15 mmoles) de Ib-[carbonyle-$^{18}O$]

200 ml d'$H_2SO_4$ 1,5N; 30 ml de $CH_3COOH$; chauffage 150°-160° (12 heures)

Rdt. : 65% de la th. en II

Teneur en traceur 0,004; 0,01 at%-$^{18}O$ en excès (DO 1010; DO 1011).

4. 7. Hydrolyse de la 4-(N-phénylcarbamoyloxy)-valéramide

Id-[carbonyle-$^{18}O$] dans de l'$H_2SO_4$ 5,5N

Quantités utilisées: 7,5 g (33 mmoles) de Id-[carbonyle-$^{18}O$]

120 ml d'$H_2SO_4$ 6,65N; 25 ml de $CH_3COOH$ glacial

Acidité exacte:5,5N en acide sulfurique; 4M en $CH_3COOH$

Chauffage à 170°-175° (18 heures); Rdt. : 90% de la th. en II

Teneur en traceur: 0,04; 0,04 at%-$^{18}O$ en excès (DO 1006; DO 1007).

4. 8. Hydrolyse de la 4-(N-phénylcarbamoyloxy)-valéranilide

Ie-[carbonyle-$^{18}O$]dans de l'$H_2SO_4$ 5,5N

Quantités utilisées: 3,15 g (10 mmoles) de Ie-[carbonyle-$^{18}O$]

400 ml d'$H_2SO_4$ 6,35N; 60 ml de $CH_3COOH$ glacial

Acidité exacte: 5,5N en acide sulfurique; 3M en $CH_3COOH$

Chauffage à 170°-175° (24 heures); Rdt.: 35% de la th. en II

Teneur en traceur: 0,054; 0,05[illegible] at%-$^{18}O$ en excès ( DO 1014; DO 1015).

4.9. Hydrolyse de la 4-(N-phénylcarbamoyloxy)-valéramide

Id-[alcoyle-$^{18}O$] dans de l'$H_2SO_4$ 5,5N

Quantités utilisées: 9,6 g (40,50 mmoles) de Id-[alcoyle-$^{18}O$]

160 ml d'$H_2SO_4$ 6,7N; 35 ml de $CH_3COOH$ glacial

Acidité exacte: 5,5N en acide sulfurique; 4,1M en $CH_3COOH$

Chauffage en 140° (20 heures); purification de II par distillation; PE: 83°-84°/ 13 Torr; Rdt.: 39% de la th. en II.

Teneur en traceur : 0,08; 0,08 at%-$^{18}O$ en excès (DO 1070; DO 1071)

4. 10. Hydrolyse de la 4-(N-phénylcarbamoyloxy)-valéramide Id-[carbonyle-$^{18}O$] dans de l'$H_2SO_4$ 1,5N

Quantités utilisées: 3 g (12 mmoles) de Id-[carbonyle-$^{18}O$];

100 ml d'$H_2SO_4$ 2N; 33 ml de $CH_3COOH$

Acidité exacte: 1,5N en $H_2SO_4$; 4,17 M en $CH_3COOH$

Chauffage à 140°-150° (170 heures)

Purification de II par distillation; Rdt.: 42% de la th. en II;

Teneur en traceur: 0,022; 0,036 at%-$^{18}O$ en excès. (DO 1150; DO 1151)

4. 11. Hydrolyse de la 4-(N-phénylcarbamoyloxy)-valéramide Id-[alcoyle-$^{18}O$] dans de l'$H_2SO_4$ 1,5N

Quantités utilisées: 5,70 g ( 25 mmoles) de Id-[alcoyle-$^{18}O$]

250 ml d'$H_2SO_4$ 2N; 100 ml de $CH_3COOH$

Acidité exacte: 1,43N en $H_2SO_4$; 5,05 M en $CH_3COOH$

Chauffage à 135°-140° (170 heures)

Purification de II par distillation sous vide; Rdt.: 42% de la th. en II. Teneur en traceur: 0,112; 0,102 at%-$^{18}O$ en excès.(DO 1152;DO 1153)

4. 12. Hydrolyse de l'acide 4-benzoyloxyvalérique

Ih-[alcoyle-$^{18}$O]

Quantités utilisées: 3,5 g (15,7 mmoles) de Ih-[alcoyle-$^{18}$O]

5 ml d'$H_2SO_4$ conc. à 98% (d= 1,84); 100 ml d'EtOH et 60 ml d'eau;

Chauffage à 130° (165 heures)

Acidité exacte: 1,12N en $H_2SO_4$; Rdt.: 90% de la th. en II;

Teneur en traceur: 0,98; 1,02 at%-$^{18}$O en excès. (DO 1448; DO 1449).

L'acide benzoïque formé a été neutralisé dans la solution éthérée

par du $KHCO_3$ solide en excès pendant deux heures.

4. 13. Hydrolyse de la 4-benzoyloxyvaléramide Ii-[alcoyle$^{18}$O]

Quantités utilisées: 2,52 g (11,9 mmoles) de Ii-[alcoyle$^{18}$O]

12,1 ml d'$H_2SO_4$ conc. à 98% (d=1,84); 230 ml d'EtOH et 70 ml d'$H_2O$

Chauffage à 130° (165 heures)

Acidité exacte : 1,40N en $H_2SO_4$; Rdt.: 77% de la th. en II.

Teneur en traceur: 1,10; 1,04 at%-$^{18}$O en excès. (DO 1450;DO 1451)

L'acide benzoïque formé a été neutralisé dans la solution éthérée

par du $KHCO_3$ solide en excès pendant deux heures.

4. 14. Hydrolyse de l'acide 4-(N-phénylcarbamoyloxy)-valérique Ig-[alcoyle-$^{18}$O]

Quantités utilisées: 4,40 g (18,5 mmoles) de Ig-[alcoyle-$^{18}$O]

110 ml d'eau; 35 ml de $CH_3COOH$; 5,7 ml d'$H_2SO_4$ conc. à 98% (d= 1,84)

Chauffage à 100° (170 heures)

Acidité exacte: 1,4N en $H_2SO_4$ et 4,06 M en $CH_3COOH$

Rdt. 73% de la th. en II

Teneur en traceur o,22; o,26 at%-$^{18}$O en excès (DO 1452 ; DO 1453)

4. 15. Hydrolyse de l'acide 4-bromovalérique Ij-[bis-$^{18}$O]

Quantité utilisées: 2,60 g (14,5 mmoles) de Ij[-bis$^{18}$O]

20 ml de THF; 40 ml d'eau; 1,6 d'$H_2SO_4$conc. à 98% (d= 1,84)

Chauffage à 125° (12 heures)

Acidité exacte: 1N en acide sulfurique; Rdt. 90% de la th. en II

Teneur en traceur: 1,16; 1,18 at%-$^{18}$O en excès (DO 1440;DO 1441)

4. 16. Hydrolyse du 4-bromovalérate de méthyle Ik-[bis-$^{18}$O]

Quantités utilisées: 0,7 g (3,6 mmoles) de Ik-[bis-$^{18}$O]

40 ml de THF; 35 ml d'eau; 1,8 ml d'$H_2SO_4$ conc. à 98% (d= 1,84)

Chauffage à 130° (12 heures)

Acidité:1N en acide sulfurique

Rdt. 92% de la th. en II

Teneur en traceur: 0,26; 0,26 at%-$^{18}O$ en excès (DO 1444 ; DO 1445)

4. 17. Hydrolyse de la 4-bromovaléranilide II-[carbonyle-$^{18}O$]

Quantités utilisées: 2 g (7,8 mmoles) de II-[carbonyle-$^{18}O$]

40 ml de THF; 35 ml d'eau; 1,8 ml d'$H_2SO_4$ conc à 98% (d= 1,84)

Chauffage à 130° (12 heures)

Acidité: 1N en acide sulfurique

Rdt. 92% de la th. en II

Teneur en traceur 1,26; 1,28 at%-$^{18}O$ en excès (DO 1442; DO 1443)

4. 18. Pyrolyse de la 4-hydroxyvaléramide Ia-[carbonyle-$^{18}O$]

On introduit 3,9o g (33 mmoles de Ia-[carbonyle-$^{18}O$] dans un appareil à distiller sous vide. On chauffe à 200°. La lactone II distille à 78-85°/16 Torr; 2,6 g (79% de la th.)en II; teneur en traceur: 1,51; 1,48 at%-$^{18}O$ en excès (DO 1002; DO 1003). On chauffe 1,7g de cette lactone (17 mmoles; 1,6ml) à reflux dans 80 ml d'$H_2SO_4$ 1N durant 24 heures. Puis on isole la lactone selon la méthode décrite. On obtient 1,28 g (75% de la th.) de II. Teneur en traceur: 0,08; 0,02 at%-$^{18}O$ en excès (DO 1016; DO 1017).

5. Synthèse du 2-(N-phénylcarbamoyloxy)-pentane (X)

5. 1. n-Butyraldéhyde [101]

Dans un ballon à deux cols on introduit 82 g (1,1 moles; 102 ml) de n-butanol. On munit le récipient d'une ampoule à brome et d'une colonne à distiller remplie de billes de verre. On chauffe l'alcool de telle façon que les vapeurs atteignent les billes de verre supérieures. On laisse couler lentement une solution de 124,5 g (400 mmoles) de $K_2Cr_2O_7$ x2 $H_2O$ dans 600 ml d'eau et 80 ml d'$H_2SO_4$ conc.à 98% (d= 1,84). La vitesse de l'écoulement doit être ajustée de telle façon que la température au haut de la colonne ne dépasse jamais 85°. La réaction est exothermique mais il faut chauffer de temps à autre afin de ne pas laisser choir la température au-dessous de 78°. On récolte l'aldéhyde au fur et à mesure qu'il distille, dans un récipient refroidi par de l'eau glacée. Lorsque l'adjonction de la solution oxydante est terminée, on continue la distillation pendant encore une demi-heure environ. On récolte toute vapeur passant à une température inférieure à 90°. On décante l'aldéhyde souillé par de l'eau (2 ml environ) et on le sèche sur $Na_2SO_4$. On redistille lentement l'aldéhyde au moyen de la même colonne; 30 g(38% de la th.) PE: 73°-75°; litt. [101] 74,5°.

5. 2. 2-Pentanol

Dans un ballon à trois cols muni d'un agitateur, d'une ampoule à décantation et d'un réfrigérant, on introduit 10 g (0,41 atg) de Mg préalablement lavé dans de l'éther anhydre et séché à l'étuve à 100°. On y introduit ensuite 30 ml d'éther anhydre et quelques cristaux d'$I_2$; puis, goutte à goutte, une solution de 57 g (400 mmoles; 26,2 ml) de $CH_3I$ dans 40 ml d'éther absolu. La réaction s'amorce d'elle-même. Il faut introduire le iodure de manière à avoir une ébullition régulière; lorsque tout le $CH_3I$ a été ajouté, on chauffe encore à reflux pendant une heure. On introduit ensuite 28 g (380 mmoles; 34,1 ml) de n-butyraldéhyde dissous dans 30 ml d'éther absolu. On laisse couler ce dernier mélange de telle façon que la solution soit en état d'ébullition modérée. Cette addition une fois terminée, on chauffe à reflux durant 30 minutes. Après refroidissement, on hydrolyse le complexe organo-métallique au moyen de 50 à 60 g de glace broyée. Puis on ajoute lentement 100 ml d'HCl 2N. La couche éthérée est lavée successivement avec 50 ml de $NaHSO_3$ à 10%, 30 ml de $KHCO_3$ à 10%, et quatre portions de 50 ml d'eau. On sèche l'éther sur $Na_2SO_4$ et on l'évapore sous vide. On purifie le 2-pentanol par distillation; PE: 113°-116°; 17 g (50% de la th.); $n_D^{20}$: 1,4050; litt. [43]: 1,4053. Spectre IR ($CHCl_3$): -OH 2,80 et 2,90 μ; $-CH_3$ 3,40 et 3,41 μ.

5. 3. 2-(N-phénylcarbamoyloxy)-pentane (X)

On mélange 2 g (24 mmoles; 2,46 ml) de 2-pentanol et 3 g (25 mmoles; 2,74 ml) d'isocyanate de phényle. On agite à la main puis on laisse réagir durant une demi-heure. On chauffe ensuite sur bain d'huile à 160° pendant un quart d'heure en munissant le récipient d'un petit réfrigérant; l'huile jaune est distillée sous vide; 4,75 g (96% de la th.); PE: 153°/10-12 Torr. Au frigidaire le produit se solidifie; PF: 37°-38°. Spectre IR ($CHCl_3$) >C=O 5,80 μ; $-CH_3$ 3,41 μ; -NH- 2,93 μ; $-C_6H_5$ 6,25 μ.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{12}H_{17}NO_2$ | Calculé | C 69,54 | H 8,27 | N 6,76 % |
| (207,3) | Trouvé | " 69,68 | " 8,14 | " 6,87 % |

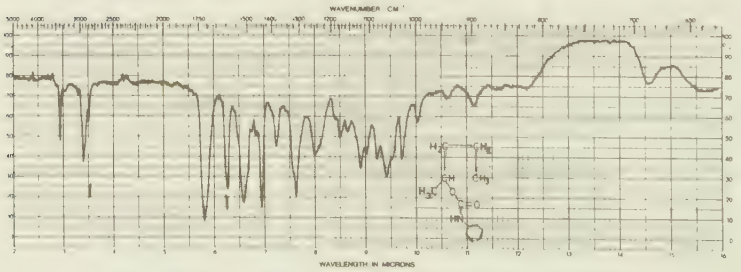



Figure 23 Spectre IR de X

## 6. Comparaison des vitesses d'hydrolyse

### 6. 1. Vitesse d'hydrolyse des N-phényluréthanes Id et X

Pour déterminer la quantité de $CO_2$ formé, on utilise l'appareillage suivant: un ballon de 300 ou de 500 ml à deux cols dont l'un est relié à un cylindre d'azote par un tube d'introduction de gaz et l'autre, muni d'un réfrigérant, est relié par le haut de ce dernier à un robinet à trois voies servant à conduire le gaz dans trois flacons laveurs qui contiennent 150 à 200 ml d'eau de baryte saturée. Le robinet à trois voies permet de changer les flacons laveurs sans perte de gaz. L'hydrolyse s'effectue en chauffant à reflux la solution (125° environ). Le $BaCO_3$ est précipité à 70°-75° et filtré dans des creusets en verre fritté (P4), lavé deux fois avec 50 ml d'eau et deux fois avec 25 ml d'EtOH et séché à l'étuve à 100° durant quatre heures ou jusqu'à poids constant. Les résultats sont consignés dans les tableaux ci-dessous.

6. 2. Hydrolyse de la 4-(N-phénylcarbamoyloxy)-valéramide Id

Id = 4,50 g (19,06 mmoles) dans 40 ml de $CH_3COOH$ glacial et 60 ml d'$H_2SO_4$ préparé ainsi: 20 ml d'$H_2SO_4$ conc. à 98% (d= 1,84) et 60 ml d'eau. Acidité exacte: 5,5N en $H_2SO_4$; 9M en $CH_3COOH$; température du bain d'huile 125° environ.

| Temps (heures) | g $BaCO_3$ obtenu | g substrat non hydrolysé exprimé en éq. $BaCO_3$ | log du % subst. non hydrolysé |
|---|---|---|---|
| 0 | 0 | 3,7700 | 2 |
| 1 | 1,2440 | 2,5260 | 1,8609 |
| 2 | 2,3113 | 1,4587 | 1,58763 |
| 3 | 2,8585 | o,9115 | 1,38342 |
| 4 | 3,2163 | o,5537 | 1,16693 |
| 5 | 3,4700 | o,3000 | o,90078 |
| 6 | 3,6186 | o,1514 | o,60379 |
| 7 | 3,6793 | o,0907 | o,38127 |
| 8 | 3,7163 | o,0537 | o,16363 |
| 9 | 3,7283 | o,0417 | o, 05380 |

Tableau 7: Hydrolyse de Id à 5,5N en $H_2SO_4$

6. 3. Hydrolyse du 2-(N-phénylcarbamoyloxy)-pentane X

X = 3,95 g (19,06 mmoles); mêmes conditions que pour 6. 2.

| Temps (heures) | g $BaCO_3$ obtenu | g substrat non hydrolysé exprimé en éq. $BaCO_3$ | log du % subst. non hydrolysé |
|---|---|---|---|
| 0 | 0 | 3,7700 | 2 |
| 1 | 0,2443 | 3,5257 | 1,97090 |
| 2 | 0,4813 | 3,2887 | 1,94068 |
| 3 | 0,7243 | 3,0457 | 1,90735 |
| 4 | 1,0580 | 2,7120 | 1,85695 |
| 5 | 1,3269 | 2,4431 | 1,81160 |
| 6 | 1,5876 | 2,1824 | 1,76259 |
| 7 | 1,8091 | 1,9609 | 1,71612 |
| 8 | 2,0182 | 1,7518 | 1,66714 |
| 9 | 2,3230 | 1,4470 | 1,58413 |
| 10 | 2,5611 | 1,2089 | 1,50605 |

Tableau 8: Hydrolyse de X à 5,5N en $H_2SO_4$.

6. 4. Hydrolyse de la 4-(N-phénylcarbamoyloxy)-valéramide Id à 1,5N en $H_2SO_4$.

| Temps (heures) | g $BaCO_3$ obtenu | g substrat non hydrolysé exprimé en éq. $BaCO_3$ | log du % subst. non hydrolysé |
|---|---|---|---|
| 0 | 0 | 4,7567 | 2 |
| 2 | 0,1829 | 4,5738 | 1,98295 |
| 6 | 0,4229 | 4,3338 | 1,95961 |
| 13 | 0,8483 | 3,9084 | 1,91466 |
| 24 | 1,5132 | 3,2435 | 1,83632 |
| 27 | 1,6381 | 3,1186 | 1,81624 |
| 30 | 1,7789 | 2,9778 | 1,79657 |
| 48 | 2,6563 | 2,1005 | 1,64493 |
| 54 | 2,8934 | 1,8683 | 1,59295 |
| 78 | 3,7827 | 0,9740 | 1,31112 |

Tableau 9 : Hydrolyse de Id à 1,5N en $H_2SO_4$

Pour le tableau 9 (bas page 117) les conditions étaient les suivantes: 5,6735 g de Id (24,1 mmoles) dans 350 ml d'une solution aqueuse 1,5N en $H_2SO_4$ et 5,5N en AcOH; température du bain d'huile: 125°

6. 5. Hydrolyse du 2-(N-phénylcarbamoyloxy)-pentane X

| Temps (heures) | g $BaCO_3$ obtenu | g substrat non hydrolysé exprimé en éq. $BaCO_3$ | log du % subst. non hydrolysé |
|---|---|---|---|
| 0 | 0 | 4,7567 | 2 |
| 2 | 0,0753 | 4,6814 | 1,99313 |
| 4 | 0,1806 | 4,5761 | 1,98331 |
| 6 | 0,2838 | 4,4729 | 1,97327 |
| 8 | 0,3882 | 4,3685 | 1,96303 |
| 10 | 0,5050 | 4,2517 | 1,95129 |
| 12 | 0,6047 | 4,1520 | 1,94096 |
| 24 | 1,1632 | 3,5935 | 1,87823 |
| 27 | 1,2890 | 3,4677 | 1,86273 |
| 30 | 1,4022 | 3,3545 | 1,84831 |
| 48 | 1,9927 | 2,7640 | 1,76418 |
| 56 | 2,2061 | 2,5506 | 1,72933 |
| 72 | 2,5611 | 2,1956 | 1,66408 |

Tableau 10: Hydrolyse de X à 1,5N en $H_2SO_4$.

Pour 6. 5. on a utilisé 4,9960 (24,1 mmoles) de X. Les conditions étaient les mêmes que pour 6. 4.

## 6. 6. Hydrolyse acide du 2-bromopentane

Dans un ballon à trois cols muni d'un réfrigérant et d'un agitateur, on chauffe à reflux un mélange de 22,65 g (150 mmoles; 18,8 ml) de 2-bromopentane , 20 ml d'eau et 5ml d'$H_2SO_4$ conc. à 98% (d= 1,84) et 135 ml de THF. La solution est environ 1N. Toutes les heures on fait des prises de 5 ml. Ces dernières sont titrées par NaOH 0,25N environ. La quantité de NaOH doit passer du simple au double lorsque tout le bromure est hydrolysé. Indicateur: vert de bromocrésol.

| Heures | ml de NaOH 0,25N |
|---|---|
| 0 (avant le chauffage) | 23 |
| 1 | 23 |
| 2 | 23,2 |
| 3 | 23 |
| 4 | 23 |
| 5 | 22,8 |
| 6 | 22,8 |
| 7 | 22,8 |
| 8 | 23,1 |

7. Contrôle de l'échange de l'oxygène cyclique de II-[alcoyle-$^{18}$O] à une acidité 5,5N

On mélange 6,5 g (65 mmoles; 6,10 ml) de II-[alcoyle-$^{18}$O], 50 ml de $CH_3COOH$ glacial et 243 ml d'$H_2SO_4$ 6,5N. L'acidité est environ 5,5N en $H_2SO_4$ et 4M en AcOH. On chauffe à reflux durant 18 heures. On récupère la lactone suivant la méthode générale. On la purifie par distillation sous vide; 3,5 g de II-[alcoyle-$^{18}$O] (54% de la th.); PE: 85°-86°/15 Torr; une première fraction lors de la distillation est constituée par um mélange d'AcOH et de lactone PE: 55°-75°/15 Torr.

Teneur en traceur de II-[alcoyle-$^{18}$O]:

avant le traitement acide: 0,72 at%-$^{18}$O en excès

après " " " 0,65; 0,61 at%-$^{18}$O en excès (DO 1042; DO 1043)

Perte de traceur par rapport à II(départ): 10% environ.

8. Préparations supplémentaires

Dans ce chapitre, nous citons quelques préparations faites en vue d'obtenir certains substrats par d'autres voies synthétiques ou pour augmenter le nombre de nos substances. Ces essais ayant abouti à des échecs, nous les avons abandonnés.

8. 1. 5-Mésyloxy-1-hexène (XI)

On dissout 2 g (20 mmoles; 2,4 ml) de VI dans 9,82 g (123 mmoles; 10 ml) de pyridine à 0°; on ajoute une solution de 2,96 g ( 26 mmoles; 2 ml ) de chlorure de mésyle dissous dans 20 ml de pyridine. On abandonne une demi-heure à 0°, puis une nuit au frigidaire à 4°. Le chlorhydrate de pyridine précipite. On ajoute 40 ml d'eau et on extrait avec deux portions de 20 ml d'éther qu'on lave 5 fois avec 25 ml de $KHCO_3$ à 10% et 20 ml d'eau. On sèche l'éther et on l'évapore. On distille le résidu sous vide; 2,5 g (83% de la th.) de XI; PE: 116°-118°/12Torr et 63°-64°/0,2 Torr; $n_D^{21,8}$ : 1,4460. Spectre IR ($CHCl_3$) $\rangle C{=}C\langle$ 6,15 μ; $-CH_3$ et $-CH_2-$ 3,42 et 3,48 μ; $-S-CH_3$ 7,55 μ; $=SO_2$ 7,43 et 8,55 μ.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_7H_{14}SO_3$ | Calculé | C 47,16 | H 7,92 | S 17,99 % |
| (178,25) | Trouvé | " 47,14 | " 7,86 | " 17,87 % |

Spectre RMN

| τ (ppm) | Groupes | Type de signal | Intégration |
|---|---|---|---|
| 8,63 | $-CH_3$ | doublet | 3 |
| 7,62 à 8,40 | $-CH_2-CH_2-$ | multiplet | 4 |
| 7,09 | $H_3C-SO_2-O-$ | singlet | 3 |
| 4,79 à 5,44 | $=CH_2$ et $-OCH$ | multiplet | 3 |
| 3,88 à 4,53 | $=CH$ | " | 1 |

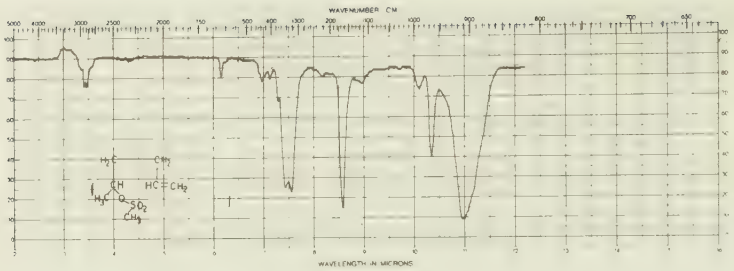



Figure 24 Spectr IR de XI

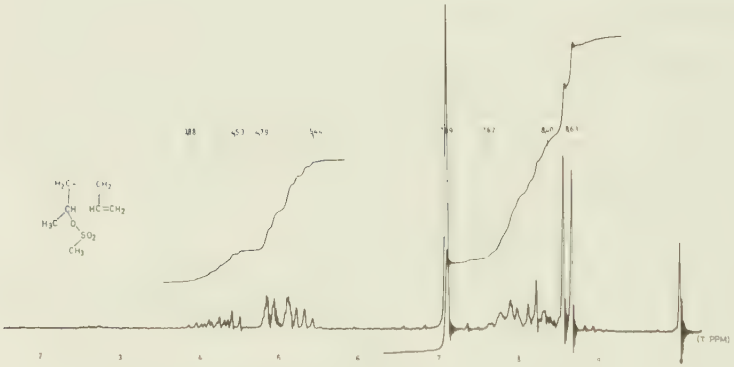



Figure 25 Spectre RMN de XI

8. 2. Essai de préparation du 5-tosyloxy-1-hexène (XII)

On a mélangé 4 g (40 mmoles; 4,80 ml) de 5-hexène-2-ol (VI) et 5 ml de pyridine. On a refroidi à $0^{o}$ et on a ajouté lentement une solution froide de 9 g(47 mmoles) de chlorure de tosyle dans 15 ml de pyridine. On a laissé le mélange un quart d'heure dans un bain de glace puis on l'a déposé au frigidaire pour une nuit. On a ajouté 30 ml d'eau et on a extrait avec 3 portions de 50 ml d'éther. On a lavé l'éther avec 8 portions d'HCl 2N de 40 ml, deux fois 50 ml de $KHCO_3$ à 10% et deux fois 20 ml d'eau. On a séché et évaporé le solvant. On a distillé l'huile obtenue sous haut vide. Elle s'est décomposée à $200^{o}$. Un essai de distillation sous $10^{-4}$ Torr (pompe à diffusion) a donné le même résultat (décomposition à $150^{o}$) rdt.brut 8,10 g (80% de la th.) de XII.

8. 3. Allylacétanilide

On dissout 1,96 g (19,6 mmoles; 2 ml) d'acide allylacétique dans 10 ml d'éther absolu. On ajoute 2,95 g(25 mmoles ; 1,80 ml) de $SOCl_2$. La réaction s'amorce d'elle-même. Lorsqu'elle [illegible] on chauffe à $50^{o}$ durant 3 heures. On évapore le $SOCl_2$ et on refroidit la solution à $0^{o}$. On ajoute une solution de 4,09 g (44 mmoles; 4 ml) d'aniline

dans 10 ml d'éther absolu à $0^{o}$. On abandonne le mélange à température ambiante durant 30 minutes. On ajoute 150 ml d'eau puis on lave la phase éthérée par 50 ml d'HCl 1/1, 25 ml de $KHCO_3$ à 10%, et 25 ml d'eau. On sèche et on évapore l'éther. On recristallise le résidu dans 10 ml de $CHCl_3$ et 40 ml d'éther de pétrole; 2,60 g (75% de la th.). PF: $90^{o}$; litt. [63]: $92^{o}$. Spectre IR ($CHCl_3$): >C=O 5,93 µ; $-CH_2-$ 3,45 µ; =NH 2,91 µ; $-C_6H_5$ 6,25 et 6,67 µ; >C=C< 6,10 µ.

8. 4. Essai de préparation de l'acide 5-mésyloxy-valérique à partir du 5-mésyloxyhexène-4(XI)

a) par scission au moyen de $IO_4^-/MnO_4^-$ [59]

Dans 300 ml d'eau chaude à $90^{o}$ on a dissous 3,3 g (14,4 mmoles) de $KIO_4$. A $50^{o}$ on a ajouté 5 ml de $KHCO_3$ à 10% puis une solution de 1,26 g (7,2 mmoles) de XI dans 200 ml d'acétone stabilisée. On a ensuite laissé couler lentement une solution de 1,15 g (7,2 mmoles) de $KMnO_4$ dans 100 ml d'eau. Lorsque la coloration violette a disparu on a rajouté 1,15 g (7,2 mmoles) de $KMnO_4$ en cristaux et on a laissé reposer le tout durant 24 heures. La solution est restée violette. On l'a évaporée à 300 ml et extraite à l'éther dans un extracteur continu après avoir réduit le $KMnO_4$ en excès et le $MnO_2$ au moyen de 75 g

de $NaHSO_3$. L'éther a été séché et évaporé; on a distillé le liquide jaune sous vide: 500 mg (70% de la th.) dont le spectre était identique à celui de la γ-valérolactone; PE: $82^o$-$83^o$/14 Torr.

b) par scission au moyen d'ozone [89][90]

Dans un ballon à 3 cols muni d'un agitateur, et d'un tube à introduction de gaz, on a introduit 2 g (11,2 mmoles) de XI et 30 ml de $CH_3COOEt$ anhydre. Le ballon a été immergé dans un bain de neige carbonique, d'acétone et d'alcool. Lorsque la température a atteint $-50^o$ on a fait barboter de l'$O_3$ pendant trois heures. On a ensuite ajouté à $0^o$, 5 ml d'une solution 1M d'acide peracétique dans de l'acide acétique. On a chauffé graduellement jusqu'à $50^o$ et on a évaporé le solvant sous vide. On a rajouté 100 ml de la solution acétique-peracétique et on a chauffé 20 heures à $50^o$-$60^o$. On a ajouté 100 ml d'eau et on a extrait la solution à l'éther. On a séché l'éther et on l'a évaporé sous vide. Le résidu a été chauffé pendant 3 heures à $70^o$ pour détruire les traces d'acide peracétique et de peroxides; puis on l'a placé une nuit sur KOH sous vide. L'huile a été distillée sous haut vide; 880 mg (80% de la th.) dont le spectre IR était identique à celui de la γ-valérolactone; PE: $53^o$-$54^o$/0,1 Torr.

8. 5. Essai de préparation de l'acide 4-tosyloxyvalérique

On a dissous 9,2 g (40 mmoles) de $KIO_4$ dans 600 ml d'eau à 90°. On y a ajouté à 50°, 5,10 g (20 mmoles) de XII brut dissous dans 400 ml d'acétone stabilisée et 5 ml de $kHCO_3$ à 10%, puis lentement 3,20 ml (20 mmoles) de $KMnO_4$ dissous dans 300 ml d'eau. Lorsque la coloration violette a disparu par suite de la formation d'un abondant précipité de $MnO_2$, on a rajouté 3,20 g (20 mmoles) de $KMnO_4$ en cristaux et on a abandonné la solution pendant 20 heures à température ambiante. La solution n'était plus violette. On a réduit le $MnO_2$ par 100 g de $NaHSO_3$ solide; on a concentré la solution à 400 ml et on l'a extraite à l'éther dans un appareil selon Kutscher et Steudel. Après séchage et évaporation de l'éther on a distillé le résidu sous vide; 1,65 g (82% de la th.) dont le spectre IR était identique à celui de la γ-valérolactone; PE: 83°-84°/14 Torr.

8. 6. Essai de préparation de la 4-tosyloxyvaléramide

Dans un ballon de 100 ml à 3 cols on a dissous en agitant à chaud 10 g (51 mmoles) de chlorure de tosyle dans 4 ml de pyridine absolue. On a refroidi rapidement afin d'obtenir de petits cristaux; dans ce mélange on a introduit, goutte à goutte, durant 30 minutes

une solution de 5,85 g (50 mmoles) de Ia dans 10 ml de pyridine absolue. On a maintenu la température du mélange entre $15^{o}$-$20^{o}$ durant 30 minutes puis on l'a abandonné à température ambiante pour une nuit. On a ensuite ajouté 50 ml d'eau et on a extrait à l'éther. Ce dernier a été lavé par 5 fois 50 ml d'$H_2SO_4$ 2N, 2 fois 30 ml de $kHCO_3$ à 10%. On a séché et évaporé le solvant. Le résidu huileux a été placé sur du $P_2O_5$ sous vide. Un jour après l'huile contenait de petits cristaux, qu'on a séchés sur un papier à filtrer. PF: $67^{o}$-$68^{o}$, sans dépression avec le Tos-Cl. Un test selon Lassaigne a révélé la présence de soufre et d'azote dans l'huile restante. Celle-ci est soluble dans l'eau.

8. 7. Essais de préparation de la 4-tosyloxyvéranilide

a) à partir de Ib et de chlorure de tosyle; même mode opératoire et mêmes conclusions que pour l'essai précédent.

b) Dans 150 ml d'éther absolu on a dissous 2,50 g (14,3 mmoles) d'allylacétanilide et 2,9 g (15,3 mmoles) d'acide p-toluène sulfonique monohydraté. On a chauffé à reflux pendant 24 heures. On a laissé reposer le mélange 7 jours puis on l'a déposé au frigidaire

durant une nuit. On a récolté des cristaux de PF: 100°-101° (aucune dépression avec l'acide p-toluène sulfonique) On a récupéré le 85% du produit engagé initialement.

c) Dans un ballon de 100 ml on a traité 1,15 g (4,50 mmoles) de 4-bromovaléranilide Il par 1,25 g (4,50 mmoles) de p-toluènesulfonate d'Ag, en présence de benzène absolu (100 ml). La solution était inhomogène. On a chauffé le tout à reflux pendant 12 heures. On a filtré l'AgBr. On a chassé le benzène sous vide et obtenu des cristaux en aiguilles roses. On les a traités par 50 ml de $CHCl_3$ et on a chauffé à reflux pendant 30 minutes. La partie cristalline a été filtrée; PF: 217°-221°. Au $CHCl_3$ on a ajouté 100 ml d'éther de pétrole; un précipité blanc s'est formé. On l'a filtré; PF: 212°-220°. Les spectres IR des deux fractions cristallines étaient les mêmes et identiques au spectre IR du p-toluènesulfonate d'anilinium, préparé par une autre voie(PF: 217°-222°). Rdt. total 1,0 g (83% de la th.) en p-toluènesulfonate d'anilinium.

8. 8. Essai de préparation de la 4-benzoyloxyvaléramide Ii

On a dissous 2,35 g (20 mmoles)de Ia dans 75 ml de pyridine anhydre . A 5° on a ajouté sous agitation, en 3 parties, une solution de 3g(24,5 mmoles; 2,65 ml) de PhCOCl dans 5 ml de pyridine anhydre.

On a laissé reposer le mélange durant 24 heures à 20°. Puis on a versé la solution dans 250 ml d'HCl 2N refroidi dans un bain de glace. On a extrait à l'éther dans un extracteur continu. On a lavé l'éther par 50 ml de $Na_2CO_3$ 2N et 20 ml d'eau. Le solvant séché a été évaporé. On a obtenu des cristaux jaunes qu'on a recristallisés dans un mélange de 20 ml de $CHCl_3$ et 10 ml d'éther de pétrole: cristaux incolores de PF: 130°-132° (PF de Ii 112°-114°). Il s'agissait de la benzamide comme l'ont prouvé le PF mixte et la comparaison du spectre IR avec celui de la benzamide. Rdt.: 91% par rapport à Ia.

d.9. Essai de préparation de l'acide 4-(N-phénylcarbamoyloxy)-valérique Ig

On a dissous 2,36 g (10 mmoles) de Id dans 30 ml d'acide acétique et 40 ml d'$H_2SO_4$ 2N. On a laissé couler lentement une solution de 1,75 (26 mmoles) de $NaNO_2$ dans 10 ml d'eau; durée 20 minutes. La solution est devenue verte. Ensuite on a chauffé à 70° durant deux heures. On a refroidi et évaporé le $CH_3COOH$ sous vide. On a ajouté une solution de $KHCO_3$ à 10%. On a obtenu un précipité vert pâle qui après recristallisation dans 15 ml de $CHCl_3$ s'est révélé être le carbamate Id de départ, (90% du produit engagé initialement).
En faisant barboter des vapeurs nitreuses dans la même solution, le résultat fut identique (85% du produit de départ furent récupérés).

Bibliographie

[1] A. Streitwieser, jr. Chem. Reviews, 55, 571 (1955)

[2] B. Capon, Quart. Rev. 18, 45 (1964)

[3] P.A. Levène et T. Mori, J. biol. Chemistry, 78, 1 (1928)

[4] W.A. Cowdrey, E.D. Hughes et C.K. Ingold, J. chem. Soc. 1937, 1208 et 1243

[5] R.U. Lemieux et C. Brice, Can. J. Chem. 33, 109 (1955)

[6] D.B. Denney et J. Giacin,Tetrahedron, 1964, 1377

[7] H. Dahn et H. Moll, Trav. de thèse, Bâles (1960)

[8] H. Dahn, Bull. Soc. chim. France, 1960, 1875

[9] R.W. Taft, J. Amer. chem. Soc. 74, 2729 (1952)

[10] R.W. Taft, J. Amer. chem. Soc. 74, 3120 (1952)

[11] R.W. Taft, J. Amer. chem. Soc. 75, 4231 (1953)

[12] L. ZOrn, Liebigs Ann. Chem. 631, 56 (1960)

[13] S. Winstein, L. Goodman et R. Boschan, J. Amer. chem. Soc. 72, 2311(1950)

[14] S. Winstein et R. Boschan, J. Amer. chem. Soc. 72, 4669 (1950)

[15] S. Winstein,E.L. Allred, R. Heck et R. Glick, Tetrahedron 14, 1 (1958)

[16] H.C. Brown et H.L. Berneis, J. Amer. chem. Soc. 75, 10 (1953)

[17] H.C. Brown et R.S. Fletcher, J. Amer. chem. Soc. 71, 1845 (1949)

[18] D.J. Brown, "The transition State" J. Chem. Soc. publ. spéciale, 16, 152 (1962)

[19] C.K. Ingold, "Structure and Mechanism in Org. Chem." ed. G. Bell and Sons (Londres), p. 514 (1953)

[20] T.C. Bruice et W. Tanner, J. org. Chemistry, 30, 1668 (1965)

[21] B. Capon, Tetrahedron Letters, 1963, 911

[22] S. Winstein et H. Marshall, J. Amer. chem. Soc. 74, 1120 (1952)

[23] S. Winstein et J. Sonnenberg, J. Amer. chem. Soc. 83, 3235 et 3244 (1961)

[24] R. Heck et S. Winstein, J. Amer. chem. Soc. 79, 3432 (1957)

[25] J.B. Rogan, J. org. Chemistry, 27, 1741 (1962)

[26] A.N. Pudovik et V.I. Nikitina, Z. obsc. Chim. 19, 279 (1949)

[27] W.G. Bentrude et J.C. Martin, J. Amer. chem. Soc. 84, 1561 (1962)

[28] C.A. Grob et F.A. Jenny, Tetrahedron Letters, 1960, No 23, 25

[29] R.F. Brown et N.M. van Gulick, J. org. Chemistry, 21, 1046 (1956)

[30] H.W. Heine, J. Amer. chem. Soc. 78, 3708 (1956)

[31] F.L. Scott, J.C. Riordan et A.F. Hegarty, Tetrahedron Letters, 1963, 537

[32] D.J. Pasto et M.P. Serve, J. Amer. chem.Soc. 87, 1515 (1965)

[33] M.L. Bender et M.S. Silver, J. Amer. chem.Soc. 84, 4589 (1962)

[34] Th. Cohen et J. Lipowitz, J. Amer. chem. Soc. 83, 4866 (1961)

[35] Th. Cohen et J. Lipowitz, J. Amer. chem. Soc. 86, 5611 (1964)

[36] J.A. Shafer et H. Morawetz, J. org. Chemistry, 28, 1899 (1963)

[37] M.L. Bender, Y.L. Chow et F. Chloupek, J. Amer. chem. Soc. 80, 5380(1958)

[38] D. Samuel et B.L. Silver, "Advances in Physical Organic Chemistry" éd. V. Gold, vol. 3 p. 123 (1965)

[39] A. Agren, U. Hedston et B. Jonnson, Acta chem. scand. 15, 1532 (1961)

[40] L. Eberson, Acta chem. scand. 18, 2015 (1964)

[41] J.W. Thanassi et T.C. Bruice, J. Amer. chem. Soc. 88, 747 (1966)

[42] H. Morawetz et I. Oreskes, J. Amer. chem. Soc. 80, 2691 (1956)

[43] H. Morawetz et J. Shafer, J. Amer. chem. Soc. 84, 3783 (1962)

[44] B. Lawson, E. Gross , C.M. Foltz et B. Witkop, J. Amer. chem. Soc. 84, 1715 (1962)

[45] H. Iwasaki et B. Witkop, J. Amer. chem. Soc. 86, 4699 (1964)

[46] J.F. Lane et H.W. Heine, J. Amer. chem. Soc. 73, 1348 (1951)

[47] H. de Wangen et H. Moll, Trav. de dipl. inédit, Lausanne (1962)

[48] H. Dahn, H. Moll et R. Menassé, Helv. 42, 1225 (1959)

[49] P. Wyss et H. Dahn, Trav. de thèse, inédit, Lausanne (1966)

[50] H. Rasch, Liebigs Ann. Chem. 256, 149 (1889)

[51] W. Wislicenus, Ber. deutsch. chem. Ges. 20, 401 (1887)

[52] F. Bodroux, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 138, 1428 (1904)

[53] F. Bodroux, Bull. Soc. chim. France, [3] , 33, 831 (1905)

[54] F. Weygand, G. Eberhardt, H. Linden, F. Shafer et I. Eigen, Angew. Chem. 65, 530 (1953)

[55] G. Vollema et J.F. Arens, Rec. Trav. chim. Pays-Bas, 82, 305 (1963)

[56] F. Schibler et H. Moll, Trav. de dipl. inédit, Lausanne (1964)

[57] H. Dahn, "Proceedings of Conference on Preparing and Storing Marked Molecules", (Bruxelles, Nov. 1963), Euratom, 1964 p. 1303

[58] R. Vuille et H. Moll, Trav. de dipl. inédit, Lausanne (1966)

[59] R.U. Lemieux et E. von Rudloff, Can. J. Chem. 33, 1701 (1955)

[60] M. Cohen et H.C. Urey, J. Amer. chem. Soc. 60, 679 (1938)

[61] M. Conrad et C.A. Bischoff, Liebigs Ann. Chem. 204, 168 (1880)

[62] E.J. Boorman,R.P. Linstead et H.N. Rydon, J. chem. Soc. 1933, 568

[63] H. Wohlgemuth, Ann. Chim. 9 , 2, 298 (1914)

[64] D.R. Llewellyn et C. O'Connor née Bishop, J. chem. Soc. 1964, 545

[65] I. Roberts et H.C. Urey, J. Amer. chem. Soc. 61, 2580 (1939)

[66] E.J. Boorman et R.P. Linstead, J. chem. Soc. 1933, 577

[67] F. Korte et J. Vogel, J. Chromatogr. 9, 381 (1962)

[68] T.C. Bruice et F.H. Marquardt, J. Amer. chem.Soc. 84, 365 (1962)

[69] R.B. Martin, R. Heprick et A. Parcell, J. org. Chemistry, 29, 158 (1964)

[70] M.L. Wolfrom, R.B. Bennett et J.D. Crum, J. Amer. chem. Soc. 80, 944 (1958)

[71] E. Hjelt, Ber. deutsch. chem. Ges. 24, 1236 (1891)

[72] L. Neugebauer, Liebigs Ann. Chem. 217, 97 (1884)

[73] M.L. Bender, Chem. Reviews, 60, 53 (1960)

[74] V.K. Krieble et K.A. Holst, J. Amer. chem. Soc. 1938, 2976

[75] F.L. Scott, R.E. Glick et S. Winstein, Experentia, 13, 183 (1957)

[76] J. Thiele et F. Dent, Liebigs Ann. Chem. 302, 245 (1898)

[77] B. Emmert, Ber. deutsch. chem. Ges. 40, 914 (1907)

[78] L. Henry, Ber. deutsch. chem. Ges. 19, 165 (1886)

[79] R. Fittig et A. Messerschmidt, Liebigs Ann. Chem. 208, 94 (1881)

[80] I. Fränkel, Liebigs Ann. Chem. 255, 30 (1889)

[81] E.F. Caldin et J.A, Wolfenden, J. chem. Soc. 1936, 1239

[82] C.K. Ingold, "Stucture and Mechanism in Org. Chem.", ed. G. Bell and Sons (Londres) p.384 (1953)

[83] P.A. Levène et H.L. Haller, J. biol. Chemistry, 83, 599 (1929)

[84] C.A. Bunton, D.H. James et J.B. Senior, J. chem. Soc. 1960, 3364

[85] E. Fischer et A. Moreschi, Ber. deutsch. chem. Ges. 45, 2447 (1912)

[86] J. Ferns et A. Lapworth, J. chem. Soc. 1912, 273

[87] M.S. Morgan et L.H. Cretcher, J. Amer. chem. Soc. 70, 375 (1948)

[88] R.N. Boyd et R.H. Hausen, J. Amer. chem. Soc. 75, 5896 (1953)

[89] H. Wilms, Liebigs Ann. Chem. 567, 96 (1950)

[90] F. Asinger, Ber. deutsch. chem. Ges. 75, 656 (1942)

[91] L. Neugebauer, Liebigs Ann. Chem. 227, 104 (1885)

[92] A.I. Vogel Pract. Org. Chem. éd. Longmans (Londres) 3ème éd. p. 623 (1961)

[93] Handbook of Chem. and Phys. éd. The Chemical Rubber CO (Cleveland) 45ème éd. (1964)

[94] A.I. Vogel, loc. cit. p. 181 (1961)

[95] B. Helferich et F.A. Fries, Ber. deutsch. chem. Ges. 58, 1249 (1925)

[96] E.A. Werner, J. chem. Soc. 115, 1098 (1919)

[97] A. Müller, Ber. deutsch. chem. Ges. 16, 1618 (1883)

[98] J.K. Crow, Liebigs Ann. Chem. 201, 42 (1880)

[99] Handbook of Chem. and Phys. éd. The Chemical Rubber CO (Cleveland) 42ème éd. (1960)

[100] R.P. Linstead et H.N. Rydon, J. chem. Soc. 1933, 580

[101] A.I. Vogel, loc. cit. p. 320 (1961)

Résumé

Plusieurs nouveaux dérivés de l'acide 4-hydroxyvalérique furent synthétisés en vue d'étudier leur hydrolyse acide qui fournit de la γ-valérolactone. Pour mettre en évidence l'influence réciproque des deux groupes fonctionnels les substrats ont été marqués par l'$^{18}O$ comme traceur.

La 4-hydroxyvaléramide, -anilide et -phénylhydrazide furent préparés à partir de la γ-valérolactone marquée spécifiquement par de l'$^{18}O$. On a prouvé de cette façon la participation du groupe hydroxyle en position 4 lors de l'hydrolyse de ces substances en milieu acide, comme le propose la littérature, et lors de la pyrolyse.

L'acide 4-benzoyloxyvalérique et la 4-benzoyloxyvaléramide furent préparés à partir du 5-hexène-2-ol-$\left[^{18}O\right]$ par estérification de la fonction hydroxyle et scission oxydative de la double liaison. L'étude de l'hydrolyse de ces dérivés a démontré que le groupement carboxylique seul participe à l'hydrolyse du groupe benzoyloxy par scission O-alcoyle.

Au moyen de l'isocyanate de phényle, la 4-hydroxyvaléramide et -anilide furent transformées en N-phényluréthanes correspondants. L'hydrolyse du groupe carbamoyloxy de ces composés est accélérée par rapport à celle du 2-(N-phénylcarbamoyloxy)-pentane. On interprète les résultats

en admettant que cette accélération est due à une assistance anchimère du groupe carboxylique qui se forme par hydrolyse préalable de l'amide et de l'anilide et qui provoque une scission O-alcoyle en position 4.

A partir de l'acide allylacétique-$[^{18}O]$, l'acide 4-bromovalérique, le 4-bromovalérate de méthyle et la 4-bromovaléranilide contenant du traceur($^{18}O$) furent synthétisés. En solution aqueuse acide ces dérivés sont solvolysés et donnent de la $\gamma$-valérolactone, alors que dans les mêmes conditions le 2-bromopentane est stable. On attribue la scission C-Br à l'assistance anchimère du groupe carboxylique et anilide. La fonction ester ne participe pas à la réaction; on admet, dans ce dernier cas qu'il y a d'abord hydrolyse de l'ester; c'est le groupe carboxylique résultant qui assiste la rupture de la liaison C-Br en position 4.